



BASIC

91239329

# enlegungsschrift 40 03 575 A 1

⑤ Int. Cl.<sup>5</sup>:  
C 07 K 5/06  
A 61 K 37/64



DEUTSCHES  
PATENTAMT

① Aktenzeichen: P 40 03 575.1  
② Anmeldetag: 7. 2. 90  
③ Offenlegungstag: 8. 8. 91

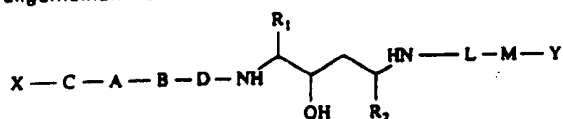
DE 40 03 575 A 1

⑦1 Anmelder:  
Bayer AG, 5090 Leverkusen, DE

⑦2 Erfinder:  
Benz, Günter, Dipl.-Chem. Dr., 5820 Velbert, DE;  
Henning, Rolf, Dipl.-Chem. Dr.; Dressel, Jürgen, Dr.;  
Voges, Klaus-Peter, Dipl.-Chem. Dr.; Stasch,  
Johannes-Peter, Dipl.-Chem. Dr.; 5800 Wuppertal,  
DE; Knorr, Andreas, Dr., 4006 Erkrath, DE

⑤4 Retroisostere Dipeptide, Verfahren zur Herstellung und ihre Verwendung als Renininhibitoren in Arzneimitteln

⑤7 Die Erfindung betrifft neue retroisostere Dipeptide der allgemeinen Formel I



in welcher X, A, B, D, L, M, Y, R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Renininhibitoren in Arzneimitteln, insbesondere in kreislaufbeeinflussenden Arzneimitteln.

NEW RETROISOSTERIC  
DIPEPTIDE RENIN INHIBITORS  
+ E.G. (2R, 4S, 5S)-2-  
(VALERYLAMINO)-5-<sup>-ALPHA</sup>-(TERT.  
BUTOXYCARBONYL)-L-CYCLO-  
PROPYLGLYCYLAMINO-6-  
CYCLOHEXYL-4-HYDROXY-  
HEXANE.

LA 4003575 A

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue retroisostere Dipeptide, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Renininhibitoren in Arzneimitteln, insbesondere in kreislaufbeeinflussenden Arzneimitteln.

- 5 Renin ist ein proteolytisches Enzym, das überwiegend von den Nieren produziert und ins Plasma sezerniert wird. Es ist bekannt, daß Renin in vivo vom Angiotensinogen das Dekapeptid Angiotensin I abspaltet. Angiotensin I wiederum wird in der Lunge, den Nieren oder anderen Geweben zu dem blutdruckwirksamen Oktapeptid Angiotensin II abgebaut. Die verschiedenen Effekte des Angiotensin II wie Vasokonstriktion,  $\text{Na}^+$ -Retention in der Niere, Aldosteronfreisetzung in der Nebenniere und Tonuserhöhung des sympathischen Nervensystems

- 10 wirken synergistisch im Sinne einer Blutdruckerhöhung.  
Die Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems kann durch die Hemmung der Aktivität von Renin oder dem Angiotensin-Konversionsenzym (ACE) sowie durch Blockade von Angiotensin II-Rezeptoren pharmakologisch manipuliert werden. Die Entwicklung von oral einsetzbaren ACE-Hemmern hat somit zu neuen Antihypertensiva geführt (vgl. DOS 36 28 650, Am. J. Med. 77, 690, 1984). ACE wirkt jedoch auch auf andere Substrate als

- 15 Angiotensin I wie z. B. Kinine ein. Diese können unerwünschte Nebeneffekte wie Prostaglandinfreisetzung und eine Reihe verhaltens- und neurologischer Effekte hervorrufen. Die ACE-Inhibition führt darüber hinaus zu einer Akkumulation von Angiotensin I.

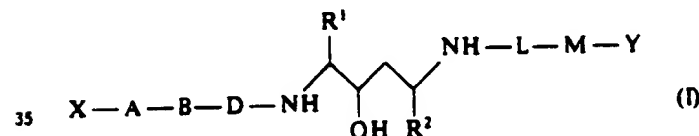
Ein spezifischer Ansatz ist, in die Renin-Angiotensin-Kaskade zu einem früheren Zeitpunkt einzugreifen, nämlich durch Inhibition der sauren Aspartase Renin, die nur Angiotensinogen als Substrat erkennt.

- 20 Bisher wurden verschiedene Arten von Renininhibitoren entwickelt: Reninspezifische Antikörper, Phospholipide, Peptide mit der N-terminalen Sequenz des Prorenins, synthetische Peptide als Substratanaloga und modifizierte Peptide. Bei vielen Renininhibitoren wird ferner das Leu-Val-Dipeptid durch Statin (EP 0 77 029) oder durch isostere Dipeptide ersetzt (vgl. US 44 24 207).

- 25 Außerdem werden in der PCT WO 88/02 374 Renininhibitoren umfaßt, die als proteasestabilen zentralen Mittelteil retroisostere Dipeptideinheiten enthalten. Retroisostere Dipeptide besitzen eine kopfständige Aminogruppe; die Kupplung zu C-terminalen Aminosäuren führt zu einer Umkehrung der Amidfunktion (Retroamid), die sich durch eine hohe metabolische Stabilität gegenüber enzymatischem Abbau auszeichnet.

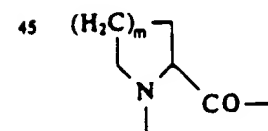
Über das erfindungsgemäße Verfahren wurden neue Renininhibitoren zugänglich, die überraschenderweise eine hohe Selektivität gegenüber humanem Renin und eine gute orale Wirksamkeit besitzen.

- 30 Die Erfindung betrifft retroisostere Dipeptide der allgemeinen Formel (I)



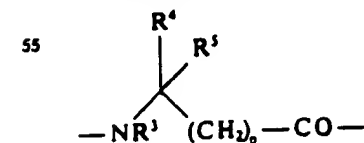
in welcher

- 40 X — für Wasserstoff oder  
— für Alkoxycarbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 10 Kohlenstoffatomen steht,  
A, B und D gleich oder verschieden sind und jeweils  
— für eine direkte Bindung oder  
— für einen Rest der Formel



50 stehen, worin

m — die Zahl 1 oder 2 bedeutet, oder  
— für eine Gruppe der Formel



60 stehen, worin

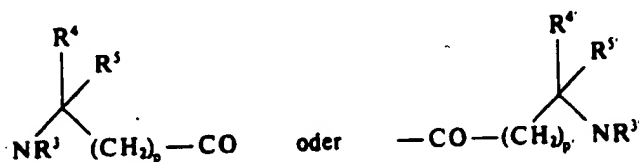
- p — die Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,  
R<sup>3</sup> — Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,  
R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sind und  
65 — einen 3- bis 8gliedrigen Heterocyclen mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel bedeuten,  
— Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder jeweils  
— Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, das

gegebenenfalls durch Alkylthio mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Mercapto, Guanidyl oder durch eine Gruppe der Formel  $-NR^6R^7$  oder  $R^8-OC-$  substituiert sind, worin  $R^6$  und  $R^7$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten, und  $R^8$  — Hydroxy, Benzyloxy, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder die oben aufgeführte Gruppe  $-NR^6R^7$  bedeutet, oder Alkyl, das gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Halogen, Nitro, Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder durch die Gruppe  $-NR^6R^7$  substituiert ist, worin  $R^6$  und  $R^7$  die oben angegebene Bedeutung haben oder Alkyl, das gegebenenfalls durch einen 5- oder 6gliedrigen stickstoffhaltigen Heterocyclus oder Indolyl substituiert ist, worin die entsprechenden  $-NH$ -Funktionen gegebenenfalls durch Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Aminoschutzgruppe geschützt sind, L und M gleich oder verschieden sind und  
 — für eine direkte Bindung oder  
 — für eine Gruppe der Formel

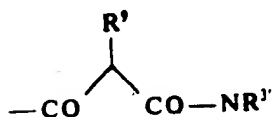


stehen, worin  $p$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung von  $p$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  haben und mit diesen gleich oder verschieden sind, und  $R^9$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, in ihrer D- oder L-Form, oder als D,L-Isomerengemisch,  $R^1$  und  $R^2$  gleich oder verschieden sind und  
 — für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, Y — für Wasserstoff oder  
 — für eine Gruppe der Formel  $-CO-R^{10}$  steht, worin  $R^{10}$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Pyridyl oder Phenyl substituiert ist, oder  
 — geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder  
 — für den Rest  $R^{10}$  steht, worin  $R^{10}$  die oben angegebene Bedeutung hat, mit der Maßgabe, daß entweder

a) mindestens einer der Aminosäurereste A, B, D, L oder M für eine Gruppe der Formel



steht, in welchen  $R^3$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^5$ ,  $p$  und  $p$  die oben angegebene Bedeutung haben, und mindestens einer der Substituenten  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^4$  oder  $R^5$  für Cyclopentyl steht, oder  $R^4$  und  $R^5$  oder  $R^4$  und  $R^5$  jeweils für Methyl stehen, oder  
 b) L oder M für die Gruppe der Formel



stehen muß, in welcher  $R^9$  und  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung haben, und deren physiologisch unbedenklichen Salze.

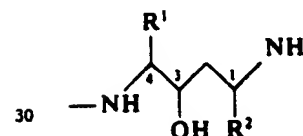
Aminoschutzgruppe steht im Rahmen der Erfindung für die üblichen in der Peptid-Chemie verwendeten Aminoschutzgruppen.  
 Hierzu gehören bevorzugt: Benzyloxycarbonyl, 4-Brombenzyloxycarbonyl, 2-Chlorbenzyloxycarbonyl,

3-Chlorbenzyloxycarbonyl, 3,5-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl, 2-Nitro-4,5-dimethoxybenzyloxycarbonyl, 3,4,5-Trimethoxybenzyloxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, tert-Butoxycarbonyl, Pentoxycarbonyl, Isopentoxycarbonyl, Cyclohexoxycarbonyl, 2-Chlorethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlor-  
 5 tert-butoxycarbonyl, Benzhydryloxycarbonyl, Bis-(4-methoxyphenyl)methoxycarbonyl, Phenacyloxycarbonyl, 2-Trimethylsilylethoxycarbonyl, 2-Triphenylsilylethoxycarbonyl, Menthylloxycarbonyl, Vinyloxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, Fluorenyl-9-methoxycarbonyl, Ethylthiocarbonyl, Methylthiocarbonyl, Butylthiocarbonyl, Tert-Butylthiocarbonyl, tert-Butylthiocarbonyl, Benzylthiocarbonyl, Formyl, Acetyl, Propionyl, Pivaloyl, 2-Chloracetyl, 2-Bromacetyl, 2-Iodacetyl, 2,2,2-Trifluoracetyl, 2,2,2-Trichloracetyl, Benzoyl, 4-Chlorbenzoyl, 4-Methoxybenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, Naphthylcarbonyl, Phenoxyacetyl, Adamantylcarbonyl, Dicyclohexylphosphoryl, Diphenylphosphoryl, Dibenzylphosphoryl, Di-(4-nitrobenzyl)phosphoryl, Phenoxyphenylphosphoryl, Diethylphosphinyl, Diphenylphosphinyl oder Phthaloyl.

Besonders bevorzugte Aminoschutzgruppen sind Benzyloxycarbonyl, 3,5-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl, 3,4,5-Trimethoxybenzyloxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, tert-Butoxycarbonyl, Cyclohexoxycarbonyl, 2-Chlorethoxycarbonyl, Phenoxyacetyl, Naphthylcarbonyl, Adamantylcarbonyl, Phthaloyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlor-tert-butoxycarbonyl, Menthylloxycarbonyl, Vinyloxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, Fluorenyl-9-methoxycarbonyl, Formyl, Acetyl, Propionyl, Pivaloyl, 2-Chloracetyl, 2-Bromacetyl, 2,2,2-Trifluoracetyl, 2,2,2-Trichloracetyl, Benzoyl, 4-Chlorbenzoyl, 4-Brombenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, Isovaleroyl oder Benzyloxymethylen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) haben mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome. Sie können unabhängig voneinander in der D- oder der L-Form vorliegen. Die Erfindung umfaßt die optischen Antipoden ebenso wie die Isomerengemische oder Racemate. Bevorzugt liegen die Gruppen A, B, D, L und M unabhängig voneinander in der optisch reinen, bevorzugt in der L-Form vor.

Die Gruppe der Formel

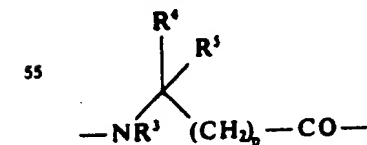


besitzt 3 asymmetrische Kohlenstoffatome, die unabhängig voneinander in der R- oder S-Konfiguration vorliegen können. Bevorzugt liegt diese Gruppe in der 1R, 3S, 4S-Konfiguration, 1R, 3R, 4S-Konfiguration, 1S, 3R, 4S-Konfiguration oder in der 1S, 3S, 4S-Konfiguration vor. Besonders bevorzugt ist die 1S, 3S, 4S-Konfiguration und die 1R, 3S, 4S-Konfiguration, die in Abhängigkeit der Natur des Substituenten R<sup>2</sup> die Konfiguration eines L,L-Dipeptides widerspiegelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können in Form ihrer Salze vorliegen. Dies können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen sein. Zu den Säureadditionsprodukten gehören bevorzugt Salze mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder mit Carbonsäuren wie Essigsäure, Propionsäure, Oxalsäure, Glykolsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Hydroxymaleinsäure, Methylmaleinsäure, Fumarsäure, Adipinsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Benzoesäure, Zimtsäure, Milchsäure, Ascorbinsäure, Salicylsäure, 2-Acetoxybenzoesäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, oder Sulfonsäuren wie Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Naphthalin-2-sulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

- 50
- X — für Wasserstoff oder
  - für Alkoxycarbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht,
  - A, B und D gleich oder verschieden sind und jeweils
  - für eine direkte Bindung oder
  - für Prolin stehen, oder
  - für eine Gruppe der Formel



60 stehen, worin

- p die Zahl 0 oder 1 bedeutet,  
 R<sup>3</sup> — Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,  
 R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sind und Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten, oder Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Naphthyl oder Phenyl substituiert ist, die ihrerseits durch Fluor, Chlor, Nitro oder Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,  
 oder durch Indolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Triazolyl oder Pyrazolyl substituiertes Alkyl (bis 6 C-Atome) bedeuten,

wobei die entsprechenden —NH-Funktionen gegebenenfalls durch Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch eine Aminoschutzgruppe geschützt sind,  
 L und M gleich oder verschieden sind und  
 — für eine direkte Bindung oder  
 — für eine Gruppe der Formel



stehen, worin

$p$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^{4'}$  und  $R^{5'}$  die oben angegebene Bedeutung von  $p$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  haben und mit diesen gleich oder verschieden sind, und

$R^9$  — geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

in ihrer D- oder L-Form, oder als D,L-Isomerengemisch,

$R^1$  und  $R^2$  gleich oder verschieden sind und

— für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl substituiert ist,

Y — für Wasserstoff oder

— für eine Gruppe der Formel —CO— $R^{10}$  steht, worin

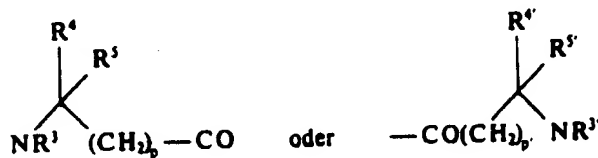
$R^{10}$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Pyridyl oder Phenyl substituiert ist, oder

— geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

— für den Rest  $R^{10}$  steht, worin

$R^{10}$  die oben angegebene Bedeutung hat, mit der Maßgabe, daß entweder

a) mindestens einer der Aminosäurereste A, B, D, L oder M für eine Gruppe der Formel

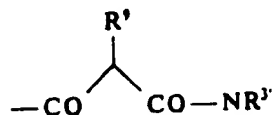


steht, in welchen

$R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^5$ ,  $R^{5'}$ ,  $p$  und  $p'$  die oben angegebene Bedeutung haben und mindestens einer der Substituenten  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{4'}$  oder  $R^{5'}$  für Cyclopentyl steht, oder

$R^4$  und  $R^5$  oder  $R^{4'}$  und  $R^{5'}$  jeweils für Methyl stehen, oder

b) L oder M für die Gruppe der Formel



stehen muß, in welchen

$R^9$  und  $R^{3'}$  die oben angegebene Bedeutung haben, und deren physiologisch unbedenkliche Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

X — für Wasserstoff oder

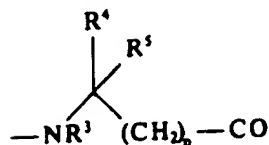
— für Alkoxycarbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht,

A, B und D gleich oder verschieden sind und

— für eine direkte Bindung oder

— für Prolin stehen, oder

— für eine Gruppe der Formel



stehen, worin

$p$  die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

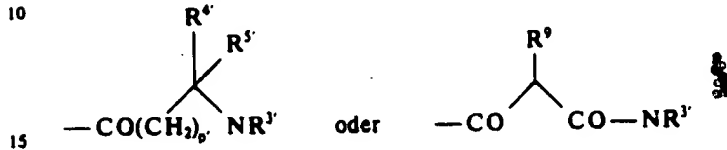
$R^3$  — Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

$R^4$  und  $R^5$  Cyclopentyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Naphthyl oder Phenyl substituiert ist, die ihrerseits durch Fluor, Chlor oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, oder durch Imidazolyl, Triazolyl, Pyridyl oder Pyrazolyl substituiert ist, wobei die NH-Funktionen gegebenenfalls durch Methyl, Benzyloxymethylen oder t-Butyloxycarbonyl (Boc) geschützt sind,

L und M gleich oder verschieden sind und

— für eine direkte Bindung oder

— für eine Gruppe der Formel



stehen, worin

$R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  die oben angegebene Bedeutungen von  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  haben und mit diesen gleich oder verschieden sind, und

$R^9$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

in ihrer D- oder L-Form, oder als D,L-Isomerengemisch,

$R^1$  und  $R^2$  gleich oder verschieden sind und für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Cyclohexyl oder Phenyl substituiert ist,

Y — für Wasserstoff oder

— für eine Gruppe der Formel  $-CO-R^{10}$  steht, worin

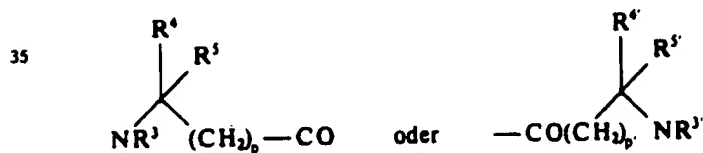
$R^{10}$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Pyridyl oder Phenyl substituiert ist, oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

für den Rest  $R^{10}$  steht, worin

$R^{10}$  die oben angegebene Bedeutung hat,

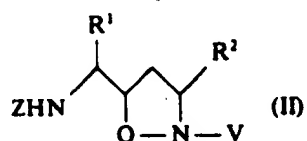
mit der Maßgabe, daß entweder

a) mindestens einer der Aminosäurereste A, B, D, L oder M für eine Gruppe der Formel



stehen, in welchen

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{27}$ ,  $R^{28}$ ,  $R^{29}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$ ,  $R^{34}$ ,  $R^{35}$ ,  $R^{36}$ ,  $R^{37}$ ,  $R^{38}$ ,  $R^{39}$ ,  $R^{40}$ ,  $R^{41}$ ,  $R^{42}$ ,  $R^{43}$ ,  $R^{44}$ ,  $R^{45}$ ,  $R^{46}$ ,  $R^{47}$ ,  $R^{48}$ ,  $R^{49}$ ,  $R^{50}$ ,  $R^{51}$ ,  $R^{52}$ ,  $R^{53}$ ,  $R^{54}$ ,  $R^{55}$ ,  $R^{56}$ ,  $R^{57}$ ,  $R^{58}$ ,  $R^{59}$ ,  $R^{60}$ ,  $R^{61}$ ,  $R^{62}$ ,  $R^{63}$ ,  $R^{64}$ ,  $R^{65}$ ,  $R^{66}$ ,  $R^{67}$ ,  $R^{68}$ ,  $R^{69}$ ,  $R^{70}$ ,  $R^{71}$ ,  $R^{72}$ ,  $R^{73}$ ,  $R^{74}$ ,  $R^{75}$ ,  $R^{76}$ ,  $R^{77}$ ,  $R^{78}$ ,  $R^{79}$ ,  $R^{80}$ ,  $R^{81}$ ,  $R^{82}$ ,  $R^{83}$ ,  $R^{84}$ ,  $R^{85}$ ,  $R^{86}$ ,  $R^{87}$ ,  $R^{88}$ ,  $R^{89}$ ,  $R^{90}$ ,  $R^{91}$ ,  $R^{92}$ ,  $R^{93}$ ,  $R^{94}$ ,  $R^{95}$ ,  $R^{96}$ ,  $R^{97}$ ,  $R^{98}$ ,  $R^{99}$ ,  $R^{100}$ ,  $R^{101}$ ,  $R^{102}$ ,  $R^{103}$ ,  $R^{104}$ ,  $R^{105}$ ,  $R^{106}$ ,  $R^{107}$ ,  $R^{108}$ ,  $R^{109}$ ,  $R^{110}$ ,  $R^{111}$ ,  $R^{112}$ ,  $R^{113}$ ,  $R^{114}$ ,  $R^{115}$ ,  $R^{116}$ ,  $R^{117}$ ,  $R^{118}$ ,  $R^{119}$ ,  $R^{120}$ ,  $R^{121}$ ,  $R^{122}$ ,  $R^{123}$ ,  $R^{124}$ ,  $R^{125}$ ,  $R^{126}$ ,  $R^{127}$ ,  $R^{128}$ ,  $R^{129}$ ,  $R^{130}$ ,  $R^{131}$ ,  $R^{132}$ ,  $R^{133}$ ,  $R^{134}$ ,  $R^{135}$ ,  $R^{136}$ ,  $R^{137}$ ,  $R^{138}$ ,  $R^{139}$ ,  $R^{140}$ ,  $R^{141}$ ,  $R^{142}$ ,  $R^{143}$ ,  $R^{144}$ ,  $R^{145}$ ,  $R^{146}$ ,  $R^{147}$ ,  $R^{148}$ ,  $R^{149}$ ,  $R^{150}$ ,  $R^{151}$ ,  $R^{152}$ ,  $R^{153}$ ,  $R^{154}$ ,  $R^{155}$ ,  $R^{156}$ ,  $R^{157}$ ,  $R^{158}$ ,  $R^{159}$ ,  $R^{160}$ ,  $R^{161}$ ,  $R^{162}$ ,  $R^{163}$ ,  $R^{164}$ ,  $R^{165}$ ,  $R^{166}$ ,  $R^{167}$ ,  $R^{168}$ ,  $R^{169}$ ,  $R^{170}$ ,  $R^{171}$ ,  $R^{172}$ ,  $R^{173}$ ,  $R^{174}$ ,  $R^{175}$ ,  $R^{176}$ ,  $R^{177}$ ,  $R^{178}$ ,  $R^{179}$ ,  $R^{180}$ ,  $R^{181}$ ,  $R^{182}$ ,  $R^{183}$ ,  $R^{184}$ ,  $R^{185}$ ,  $R^{186}$ ,  $R^{187}$ ,  $R^{188}$ ,  $R^{189}$ ,  $R^{190}$ ,  $R^{191}$ ,  $R^{192}$ ,  $R^{193}$ ,  $R^{194}$ ,  $R^{195}$ ,  $R^{196}$ ,  $R^{197}$ ,  $R^{198}$ ,  $R^{199}$ ,  $R^{200}$ ,  $R^{201}$ ,  $R^{202}$ ,  $R^{203}$ ,  $R^{204}$ ,  $R^{205}$ ,  $R^{206}$ ,  $R^{207}$ ,  $R^{208}$ ,  $R^{209}$ ,  $R^{210}$ ,  $R^{211}$ ,  $R^{212}$ ,  $R^{213}$ ,  $R^{214}$ ,  $R^{215}$ ,  $R^{216}$ ,  $R^{217}$ ,  $R^{218}$ ,  $R^{219}$ ,  $R^{220}$ ,  $R^{221}$ ,  $R^{222}$ ,  $R^{223}$ ,  $R^{224}$ ,  $R^{225}$ ,  $R^{226}$ ,  $R^{227}$ ,  $R^{228}$ ,  $R^{229}$ ,  $R^{230}$ ,  $R^{231}$ ,  $R^{232}$ ,  $R^{233}$ ,  $R^{234}$ ,  $R^{235}$ ,  $R^{236}$ ,  $R^{237}$ ,  $R^{238}$ ,  $R^{239}$ ,  $R^{240}$ ,  $R^{241}$ ,  $R^{242}$ ,  $R^{243}$ ,  $R^{244}$ ,  $R^{245}$ ,  $R^{246}$ ,  $R^{247}$ ,  $R^{248}$ ,  $R^{249}$ ,  $R^{250}$ ,  $R^{251}$ ,  $R^{252}$ ,  $R^{253}$ ,  $R^{254}$ ,  $R^{255}$ ,  $R^{256}$ ,  $R^{257}$ ,  $R^{258}$ ,  $R^{259}$ ,  $R^{260}$ ,  $R^{261}$ ,  $R^{262}$ ,  $R^{263}$ ,  $R^{264}$ ,  $R^{265}$ ,  $R^{266}$ ,  $R^{267}$ ,  $R^{268}$ ,  $R^{269}$ ,  $R^{270}$ ,  $R^{271}$ ,  $R^{272}$ ,  $R^{273}$ ,  $R^{274}$ ,  $R^{275}$ ,  $R^{276}$ ,  $R^{277}$ ,  $R^{278}$ ,  $R^{279}$ ,  $R^{280}$ ,  $R^{281}$ ,  $R^{282}$ ,  $R^{283}$ ,  $R^{284}$ ,  $R^{285}$ ,  $R^{286}$ ,  $R^{287}$ ,  $R^{288}$ ,  $R^{289}$ ,  $R^{290}$ ,  $R^{291}$ ,  $R^{292}$ ,  $R^{293}$ ,  $R^{294}$ ,  $R^{295}$ ,  $R^{296}$ ,  $R^{297}$ ,  $R^{298}$ ,  $R^{299}$ ,  $R^{300}$ ,  $R^{301}$ ,  $R^{302}$ ,  $R^{303}$ ,  $R^{304}$ ,  $R^{305}$ ,  $R^{306}$ ,  $R^{307}$ ,  $R^{308}$ ,  $R^{309}$ ,  $R^{310}$ ,  $R^{311}$ ,  $R^{312}$ ,  $R^{313}$ ,  $R^{314}$ ,  $R^{315}$ ,  $R^{316}$ ,  $R^{317}$ ,  $R^{318}$ ,  $R^{319}$ ,  $R^{320}$ ,  $R^{321}$ ,  $R^{322}$ ,  $R^{323}$ ,  $R^{324}$ ,  $R^{325}$ ,  $R^{326}$ ,  $R^{327}$ ,  $R^{328}$ ,  $R^{329}$ ,  $R^{330}$ ,  $R^{331}$ ,  $R^{332}$ ,  $R^{333}$ ,  $R^{334}$ ,  $R^{335}$ ,  $R^{336}$ ,  $R^{337}$ ,  $R^{338}$ ,  $R^{339}$ ,  $R^{340}$ ,  $R^{341}$ ,  $R^{342}$ ,  $R^{343}$ ,  $R^{344}$ ,  $R^{345}$ ,  $R^{346}$ ,  $R^{347}$ ,  $R^{348}$ ,  $R^{349}$ ,  $R^{350}$ ,  $R^{351}$ ,  $R^{352}$ ,  $R^{353}$ ,  $R^{354}$ ,  $R^{355}$ ,  $R^{356}$ ,  $R^{357}$ ,  $R^{358}$ ,  $R^{359}$ ,  $R^{360}$ ,  $R^{361}$ ,  $R^{362}$ ,  $R^{363}$ ,  $R^{364}$ ,  $R^{365}$ ,  $R^{366}$ ,  $R^{367}$ ,  $R^{368}$ ,  $R^{369}$ ,  $R^{370}$ ,  $R^{371}$ ,  $R^{372}$ ,  $R^{373}$ ,  $R^{374}$ ,  $R^{375}$ ,  $R^{376}$ ,  $R^{377}$ ,  $R^{378}$ ,  $R^{379}$ ,  $R^{380}$ ,  $R^{381}$ ,  $R^{382}$ ,  $R^{383}$ ,  $R^{384}$ ,  $R^{385}$ ,  $R^{386}$ ,  $R^{387}$ ,  $R^{388}$ ,  $R^{389}$ ,  $R^{390}$ ,  $R^{391}$ ,  $R^{392}$ ,  $R^{393}$ ,  $R^{394}$ ,  $R^{395}$ ,  $R^{396}$ ,  $R^{397}$ ,  $R^{398}$ ,  $R^{399}$ ,  $R^{400}$ ,  $R^{401}$ ,  $R^{402}$ ,  $R^{403}$ ,  $R^{404}$ ,  $R^{405}$ ,  $R^{406}$ ,  $R^{407}$ ,  $R^{408}$ ,  $R^{409}$ ,  $R^{410}$ ,  $R^{411}$ ,  $R^{412}$ ,  $R^{413}$ ,  $R^{414}$ ,  $R^{415}$ ,  $R^{416}$ ,  $R^{417}$ ,  $R^{418}$ ,  $R^{419}$ ,  $R^{420}$ ,  $R^{421}$ ,  $R^{422}$ ,  $R^{423}$ ,  $R^{424}$ ,  $R^{425}$ ,  $R^{426}$ ,  $R^{427}$ ,  $R^{428}$ ,  $R^{429}$ ,  $R^{430}$ ,  $R^{431}$ ,  $R^{432}$ ,  $R^{433}$ ,  $R^{434}$ ,  $R^{435}$ ,  $R^{436}$ ,  $R^{437}$ ,  $R^{438}$ ,  $R^{439}$ ,  $R^{440}$ ,  $R^{441}$ ,  $R^{442}$ ,  $R^{443}$ ,  $R^{444}$ ,  $R^{445}$ ,  $R^{446}$ ,  $R^{447}$ ,  $R^{448}$ ,  $R^{449}$ ,  $R^{450}$ ,  $R^{451}$ ,  $R^{452}$ ,  $R^{453}$ ,  $R^{454}$ ,  $R^{455}$ ,  $R^{456}$ ,  $R^{457}$ ,  $R^{458}$ ,  $R^{459}$ ,  $R^{460}$ ,  $R^{461}$ ,  $R^{462}$ ,  $R^{463}$ ,  $R^{464}$ ,  $R^{465}$ ,  $R^{466}$ ,  $R^{467}$ ,  $R^{468}$ ,  $R^{469}$ ,  $R^{470}$ ,  $R^{471}$ ,  $R^{472}$ ,  $R^{473}$ ,  $R^{474}$ ,  $R^{475}$ ,  $R^{476}$ ,  $R^{477}$ ,  $R^{478}$ ,  $R^{479}$ ,  $R^{480}$ ,  $R^{481}$ ,  $R^{482}$ ,  $R^{483}$ ,  $R^{484}$ ,  $R^{485}$ ,  $R^{486}$ ,  $R^{487}$ ,  $R^{488}$ ,  $R^{489}$ ,  $R^{490}$ ,  $R^{491}$ ,  $R^{492}$ ,  $R^{493}$ ,  $R^{494}$ ,  $R^{495}$ ,  $R^{496}$ ,  $R^{497}$ ,  $R^{498}$ ,  $R^{499}$ ,  $R^{500}$ ,  $R^{501}$ ,  $R^{502}$ ,  $R^{503}$ ,  $R^{504}$ ,  $R^{505}$ ,  $R^{506}$ ,  $R^{507}$ ,  $R^{508}$ ,  $R^{509}$ ,  $R^{510}$ ,  $R^{511}$ ,  $R^{512}$ ,  $R^{513}$ ,  $R^{514}$ ,  $R^{515}$ ,  $R^{516}$ ,  $R^{517}$ ,  $R^{518}$ ,  $R^{519}$ ,  $R^{520}$ ,  $R^{521}$ ,  $R^{522}$ ,  $R^{523}$ ,  $R^{524}$ ,  $R^{525}$ ,  $R^{526}$ ,  $R^{527}$ ,  $R^{528}$ ,  $R^{529}$ ,  $R^{530}$ ,  $R^{531}$ ,  $R^{532}$ ,  $R^{533}$ ,  $R^{534}$ ,  $R^{535}$ ,  $R^{536}$ ,  $R^{537}$ ,  $R^{538}$ ,  $R^{539}$ ,  $R^{540}$ ,  $R^{541}$ ,  $R^{542}$ ,  $R^{543}$ ,  $R^{544}$ ,  $R^{545}$ ,  $R^{546}$ ,  $R^{547}$ ,  $R^{548}$ ,  $R^{549}$ ,  $R^{550}$ ,  $R^{551}$ ,  $R^{552}$ ,  $R^{553}$ ,  $R^{554}$ ,  $R^{555}$ ,  $R^{556}$ ,  $R^{557}$ ,  $R^{558}$ ,  $R^{559}$ ,  $R^{560}$ ,  $R^{561}$ ,  $R^{562}$ ,  $R^{563}$ ,  $R^{564}$ ,  $R^{565}$ ,  $R^{566}$ ,  $R^{567}$ ,  $R^{568}$ ,  $R^{569}$ ,  $R^{570}$ ,  $R^{571}$ ,  $R^{572}$ ,  $R^{573}$ ,  $R^{574}$ ,  $R^{575}$ ,  $R^{576}$ ,  $R^{577}$ ,  $R^{578}$ ,  $R^{579}$ ,  $R^{580}$ ,  $R^{581}$ ,  $R^{582}$ ,  $R^{583}$ ,  $R^{584}$ ,  $R^{585}$ ,  $R^{586}$ ,  $R^{587}$ ,  $R^{588}$ ,  $R^{589}$ ,  $R^{590}$ ,  $R^{591}$ ,  $R^{592}$ ,  $R^{593}$ ,  $R^{594}$ ,  $R^{595}$ ,  $R^{596}$ ,  $R^{597}$ ,  $R^{598}$ ,  $R^{599}$ ,  $R^{600}$ ,  $R^{601}$ ,  $R^{602}$ ,  $R^{603}$ ,  $R^{604}$ ,  $R^{605}$ ,  $R^{606}$ ,  $R^{607}$ ,  $R^{608}$ ,  $R^{609}$ ,  $R^{610}$ ,  $R^{611}$ ,  $R^{612}$ ,  $R^{613}$ ,  $R^{614}$ ,  $R^{615}$ ,  $R^{616}$ ,  $R^{617}$ ,  $R^{618}$ ,  $R^{619}$ ,  $R^{620}$ ,  $R^{621}$ ,  $R^{622}$ ,  $R^{623}$ ,  $R^{624}$ ,  $R^{625}$ ,  $R^{626}$ ,  $R^{627}$ ,  $R^{628}$ ,  $R^{629}$ ,  $R^{630}$ ,  $R^{631}$ ,  $R^{632}$ ,  $R^{633}$ ,  $R^{634}$ ,  $R^{635}$ ,  $R^{636}$ ,  $R^{637}$ ,  $R^{638}$ ,  $R^{639}$ ,  $R^{640}$ ,  $R^{641}$ ,  $R^{642}$ ,  $R^{643}$ ,  $R^{644}$ ,  $R^{645}$ ,  $R^{646}$ ,  $R^{647}$ ,  $R^{648}$ ,  $R^{649}$ ,  $R^{650}$ ,  $R^{651}$ ,  $R^{652}$ ,  $R^{653}$ ,  $R^{654}$ ,  $R^{655}$ ,  $R^{656}$ ,  $R^{657}$ ,  $R^{658}$ ,  $R^{659}$ ,  $R^{660}$ ,  $R^{661}$ ,  $R^{662}$ ,  $R^{663}$ ,  $R^{664}$ ,  $R^{665}$ ,  $R^{666}$ ,  $R^{667}$ ,  $R^{668}$ ,  $R^{669}$ ,  $R^{670}$ ,  $R^{671}$ ,  $R^{672}$ ,  $R^{673}$ ,  $R^{674}$ ,  $R^{675}$ ,  $R^{676}$ ,  $R^{677}$ ,  $R^{678}$ ,  $R^{679}$ ,  $R^{680}$ ,  $R^{681}$ ,  $R^{682}$ ,  $R^{683}$ ,  $R^{684}$ ,  $R^{685}$ ,  $R^{686}$ ,  $R^{687}$ ,  $R^{688}$ ,  $R^{689}$ ,  $R^{690}$ ,  $R^{691}$ ,  $R^{692}$ ,  $R^{693}$ ,  $R^{694}$ ,  $R^{695}$ ,  $R^{696}$ ,  $R^{697}$ ,  $R^{698}$ ,  $R^{699}$ ,  $R^{700}$ ,  $R^{701}$ ,  $R^{702}$ ,  $R^{703}$ ,  $R^{704}$ ,  $R^{705}$ ,  $R^{706}$ ,  $R^{707}$ ,  $R^{708}$ ,  $R^{709}$ ,  $R^{710}$ ,  $R^{711}$ ,  $R^{712}$ ,  $R^{713}$ ,  $R^{714}$ ,  $R^{715}$ ,  $R^{716}$ ,  $R^{717}$ ,  $R^{718}$ ,  $R^{719}$ ,  $R^{720}$ ,  $R^{721}$ ,  $R^{722}$ ,  $R^{723}$ ,  $R^{724}$ ,  $R^{725}$ ,  $R^{726}$ ,  $R^{727}$ ,  $R^{728}$ ,  $R^{729}$ ,  $R^{730}$ ,  $R^{731}$ ,  $R^{732}$ ,  $R^{733}$ ,  $R^{734}$ ,  $R^{735}$ ,  $R^{736}$ ,  $R^{737}$ ,  $R^{738}$ ,  $R^{739}$ ,  $R^{740}$ ,  $R^{741}$ ,  $R^{742}$ ,  $R^{743}$ ,  $R^{744}$ ,  $R^{745}$ ,  $R^{746}$ ,  $R^{747}$ ,  $R^{748}$ ,  $R^{749}$ ,  $R^{750}$ ,  $R^{751}$ ,  $R^{752}$ ,  $R^{753}$ ,  $R^{754}$ ,  $R^{755}$ ,  $R^{756}$ ,  $R^{757}$ ,  $R^{758}$ ,  $R^{759}$ ,  $R^{760}$ ,  $R^{761}$ ,  $R^{762}$ ,  $R^{763}$ ,  $R^{764}$ ,  $R^{765}$ ,  $R^{766}$ ,  $R^{767}$ ,  $R^{768}$ ,  $R^{769}$ ,  $R^{770}$ ,  $R^{771}$ ,  $R^{772}$ ,  $R^{773}$ ,  $R^{774}$ ,  $R^{775}$ ,  $R^{776}$ ,  $R^{777}$ ,  $R^{778}$ ,  $R^{779}$ ,  $R^{780}$ ,  $R^{781}$ ,  $R^{782}$ ,  $R^{783}$ ,  $R^{784}$ ,  $R^{785}$ ,  $R^{786}$ ,  $R^{787}$ ,  $R^{788}$ ,  $R^{789}$ ,  $R^{790}$ ,  $R^{791}$ ,  $R^{792}$ ,  $R^{793}$ ,  $R^{794}$ ,  $R^{795}$ ,  $R^{796}$ ,  $R^{797}$ ,  $R^{798}$ ,  $R^{799}$ ,  $R^{800}$ ,  $R^{801}$ ,  $R^{802}$ ,  $R^{803}$ ,  $R^{804}$ ,  $R^{805}$ ,  $R^{806}$ ,  $R^{807}$ ,  $R^{808}$ ,  $R^{809}$ ,  $R^{810}$ ,  $R^{811}$ ,  $R^{812}$ ,  $R^{813}$ ,  $R^{814}$ ,  $R^{815}$ ,  $R^{816}$ ,  $R^{817}$ ,  $R^{818}$ ,  $R^{819}$ ,  $R^{820}$ ,  $R^{821}$ ,  $R^{822}$ ,  $R^{823}$ ,  $R^{824}$ ,  $R^{825}$ ,  $R^{826}$ ,  $R^{827}$ ,  $R^{828}$ ,  $R^{829}$ ,  $R^{830}$ ,  $R^{831}$ ,  $R^{832}$ ,  $R^{833}$ ,  $R^{834}$ ,  $R^{835}$ ,  $R^{836}$ ,  $R^{837}$ ,  $R^{838}$ ,  $R^{839}$ ,  $R^{840}$ ,  $R^{841}$ ,  $R^{842}$ ,  $R^{843}$ ,  $R^{844}$ ,  $R^{845}$ ,  $R^{846}$ ,  $R^{847}$ ,  $R^{848}$ ,  $R^{849}$ ,  $R^{850}$ ,  $R^{851}$ ,  $R^{852}$ ,  $R^{853}$ ,  $R^{854}$ ,  $R^{855}$ ,  $R^{856}$ ,  $R^{857}$ ,  $R^{858}$ ,  $R^{859}$ ,  $R^{860}$ ,  $R^{861}$ ,  $R^{862}$ ,  $R^{863}$ ,  $R^{864}$ ,  $R^{865}$ ,  $R^{866}$ ,  $R^{867}$ ,  $R^{868}$ ,  $R^{869}$ ,  $R^{870}$ ,  $R^{871}$ ,  $R^{872}$ ,  $R^{873}$ ,  $R^{874}$ ,  $R^{875}$ ,  $R^{876}$ ,  $R^{877}$ ,  $R^{878}$ ,  $R^{879}$ ,  $R^{880}$ ,  $R^{881}$ ,  $R^{882}$ ,  $R^{883}$ ,  $R^{884}$ ,  $R^{885}$ ,  $R^{886}$ ,  $R^{887}$ ,  $R^{888}$ ,  $R^{889}$ ,  $R^{890}$ ,  $R^{891}$ ,  $R^{892}$ ,  $R^{893}$ ,  $R^{894}$ ,  $R^{895}$ ,  $R^{896}$ ,  $R^{897}$ ,  $R^{898}$ ,  $R^{899}$ ,  $R^{900}$ ,  $R^{901}$ ,  $R^{902}$ ,  $R^{903}$ ,  $R^{904}$ ,  $R^{905}$ ,  $R^{906}$ ,  $R^{907}$ ,  $R^{908}$ ,  $R^{909}$ ,  $R^{910}$ ,  $R^{911}$ ,  $R^{912}$ ,  $R^{913}$ ,  $R^{914}$ ,  $R^{915}$ ,  $R^{916}$ ,  $R^{917}$ ,  $R^{918}$ ,  $R^{919}$ ,  $R^{920}$ ,  $R^{921}$ ,  $R^{922}$ ,  $R^{923}$ ,  $R^{924}$ ,  $R^{925}$ ,  $R^{926}$ ,  $R^{927}$ ,  $R^{928}$ ,  $R^{929}$ ,  $R^{930}$ ,  $R^{931}$ ,  $R^{932}$ ,  $R^{933}$ ,  $R^{934}$ ,  $R^{935}$ ,  $R^{936}$ ,  $R^{937}$ ,  $R^{938}$ ,  $R^{939}$ ,  $R^{940}$ ,  $R^{941}$ ,  $R^{942}$ ,  $R^{943}$ ,  $R^{944}$ ,  $R^{945}$ ,  $R^{946}$ ,  $R^{947}$ ,  $R^{948}$ ,  $R^{949}$ ,  $R^{950}$ ,  $R^{951}$ ,  $R^{952}$ ,  $R^{953}$ ,  $R^{954}$ ,  $R^{955}$ ,  $R^{956}$ ,  $R^{957}$ ,  $R^{958}$ ,  $R^{959}$ ,  $R^{960}$ ,  $R^{961}$ ,  $R^{962}$ ,  $R^{963}$ ,  $R^{964}$ ,  $R^{965}$ ,  $R^{966}$ ,  $R^{967}$ ,  $R^{968}$ ,  $R^{969}$ ,  $R^{970}$ ,  $R^{971}$ ,  $R^{972}$ ,  $R^{973}$ ,  $R^{974}$ ,  $R^{975}$ ,  $R^{976}$ ,  $R^{977}$ ,  $R^{978}$ ,  $R^{979}$ ,  $R^{980}$ ,  $R^{981}$ ,  $R^{982}$ ,  $R^{983}$ ,  $R^{984}$ ,  $R^{985}$ ,  $R^{986}$ ,  $R^{987}$ ,  $R^{988}$ ,  $R^{989}$ ,  $R^{990}$ ,  $R^{991}$ ,  $R^{992}$ ,  $R^{993}$ ,  $R^{994}$ ,  $R^{995}$ ,  $R^{996}$ ,  $R^{997}$ ,  $R^{998}$ ,  $R^{999}$ ,  $R^{1000}$ ,  $R^{1001}$ ,  $R^{1002}$ ,  $R^{1003}$ ,  $R^{1004}$ ,  $R^{1005}$ ,  $R^{1006}$ ,  $R^{1007}$ ,  $R^{1008}$ ,  $R^{1009}$ ,  $R^{1010}$ ,  $R^{1011}$ ,  $R^{1012}$ ,  $R^{1013}$ ,  $R^{1014}$ ,  $R^{1015}$ ,  $R^{1016}$ ,  $R^{1017}$ ,  $R^{1018}$ ,  $R^{1019}$ ,  $R^{1020}$ ,  $R^{1021}$ ,  $R^{1022}$ ,  $R^{1023}$ ,  $R^{1024}$ ,  $R^{1025}$ ,  $R^{1026}$ ,  $R^{1027}$ ,  $R^{1028}$ ,  $R^{1029}$ ,  $R^{1030}$ ,  $R^{1031}$ ,  $R^{1032}$ ,  $R^{1033}$ ,  $R^{1034}$ ,  $R^{1035}$ ,  $R^{1036}$ ,  $R^{1037}$ ,  $R^{1038}$ ,  $R^{1039}$ ,  $R^{1040}$ ,  $R^{1041}$ ,  $R^{1042}$ ,  $R^{1043}$ ,  $R^{1044}$ ,  $R^{1045}$ ,  $R^{1046}$ ,  $R^{1047}$ ,  $R^{1048}$ ,  $R^{1049}$ ,  $R^{1050}$ ,  $R^{1051}$ ,  $R^{1052}$ ,  $R^{1053}$ ,  $R^{1054}$ ,  $R^{1055}$ ,  $R^{1056}$ ,  $R^{1057}$ ,  $R^{1058}$ ,  $R^{1059}$ ,  $R^{1060}$ ,  $R^{1061}$ ,  $R^{1062}$ ,  $R^{1063}$ ,  $R^{1064}$ ,  $R^{1065}$ ,  $R^{1066}$ ,  $R^{1067}$ ,  $R^{1068}$ ,  $R^{1069}$ ,  $R^{1070}$ ,  $R^{1071}$ ,  $R^{1072}$ ,  $R^{1073}$ ,  $R^{1074}$ ,  $R^{1075}$ ,  $R^{1076}$ ,  $R^{1077}$ ,  $R^{1078}$ ,  $R^{1079}$ ,  $R^{1080}$ ,  $R^{1081}$ ,  $R^{1082}$ ,  $R^{1083}$ ,  $R^{1084}$ ,  $R^{1085}$ ,  $R^{1086}$ ,  $R^{1087}$ ,  $R^{1088}$ ,  $R$



in welcher

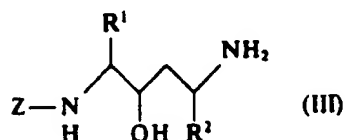
$\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  die oben angegebene Bedeutung haben,

$\text{Z}$  — die oben angegebene Bedeutung von  $\text{X}$  hat, aber nicht für Wasserstoff steht, oder

— für eine der oben aufgeführten Aminoschutzgruppen steht, und

$\text{V}$  — für einen hydrogenolytisch abspaltbaren Rest, wie beispielsweise Benzyl steht,

zunächst durch Hydrogenolyse unter Öffnung des Isoxazolidinrings zu den Aminoalkoholen der allgemeinen Formel (III)



in welcher

$\text{Z}$ ,  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  die oben angegebene Bedeutung haben,

reduziert, gegebenenfalls anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) und (IVa)



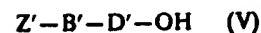
in welcher

$\text{Y}$  die oben angegebene Bedeutung hat und

$\text{L}'$  und  $\text{M}'$  die oben angegebene Bedeutung von  $\text{L}$  und  $\text{M}$  haben, aber nicht gleichzeitig für eine direkte Bindung stehen,

gegebenenfalls in Anwesenheit eines wasserentziehenden Hilfsstoffes und/oder einer Base kondensiert,

anschließend nach Abspaltung der Schutzgruppe  $\text{Z}$  nach bekannter Methode mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



in welcher

$\text{B}'$  und  $\text{D}'$  die oben angegebene Bedeutung von  $\text{B}$  und  $\text{D}$  haben, aber nicht gleichzeitig für eine direkte Bindung stehen, und

$\text{Z}'$  die oben angegebene Bedeutung von  $\text{Z}$  hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

umsetzt und in einem letzten Schritt nach Abspaltung der Schutzgruppe  $\text{Z}'$  mit Verbindungen der Formel (VI)



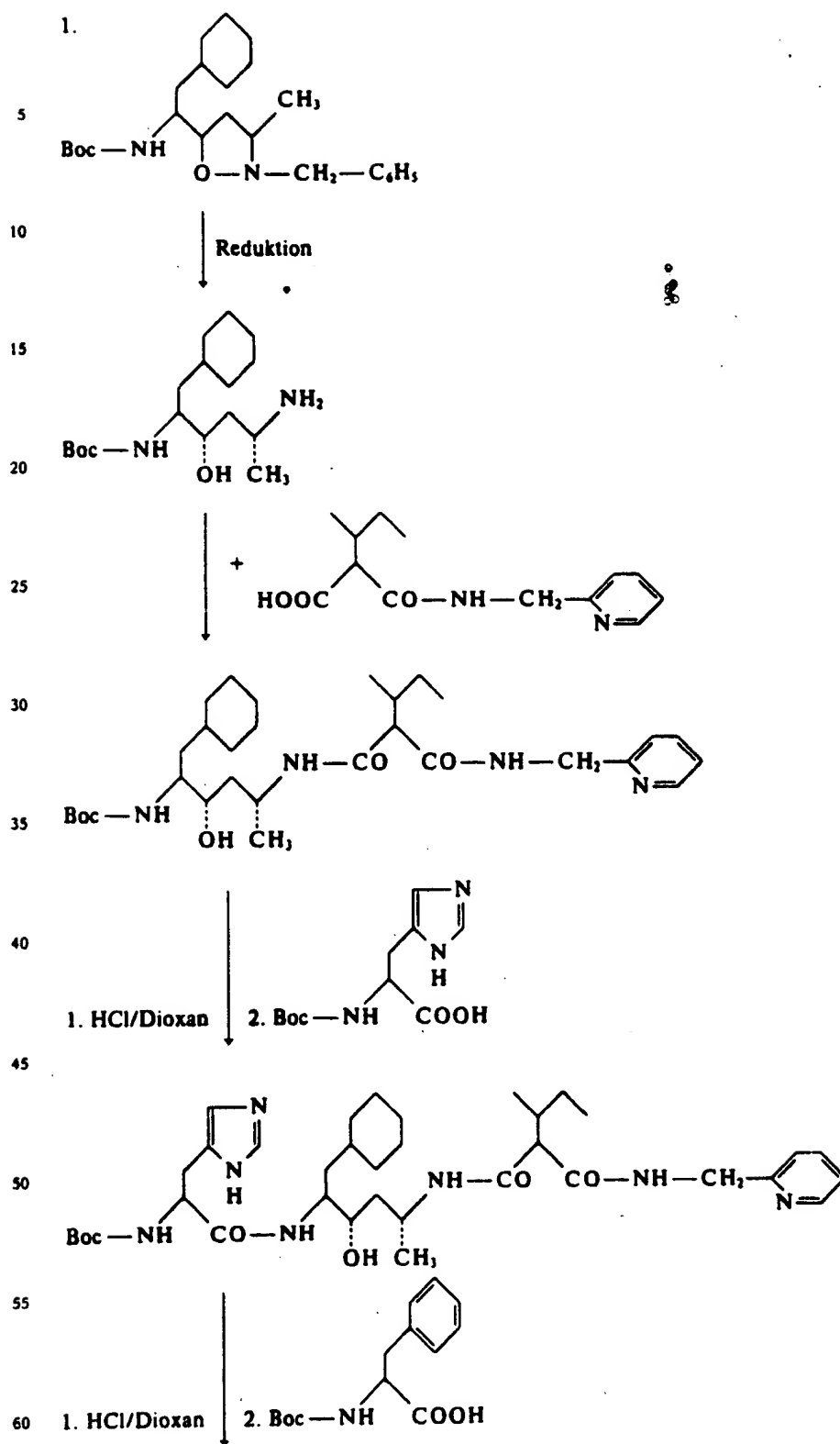
in welcher

$\text{X}$  die oben angegebene Bedeutung hat und

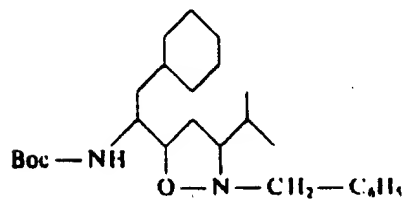
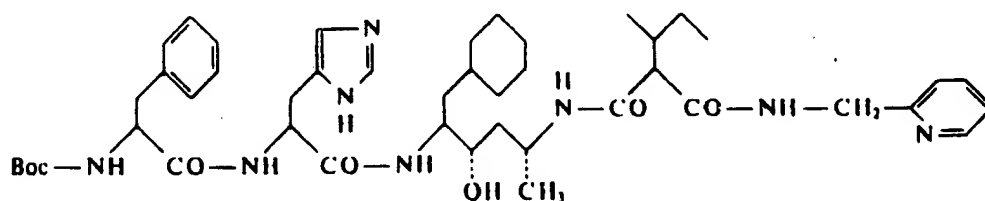
$\text{A}'$  die oben angegebene Bedeutung von  $\text{A}$  hat, aber nicht für eine direkte Bindung steht,

gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base und inerten organischen Lösungsmitteln umgesetzt.

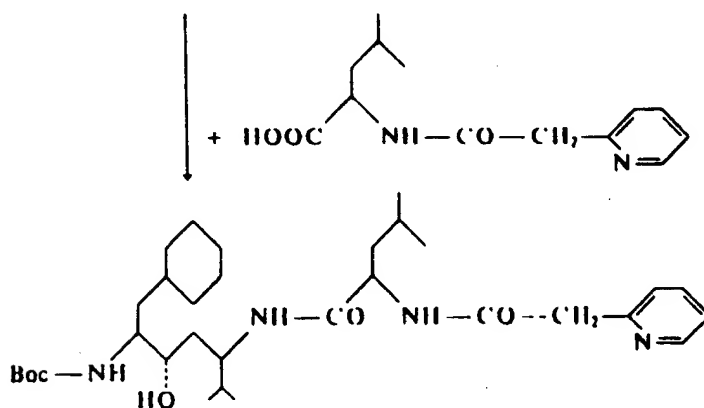
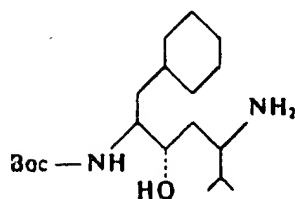
Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:

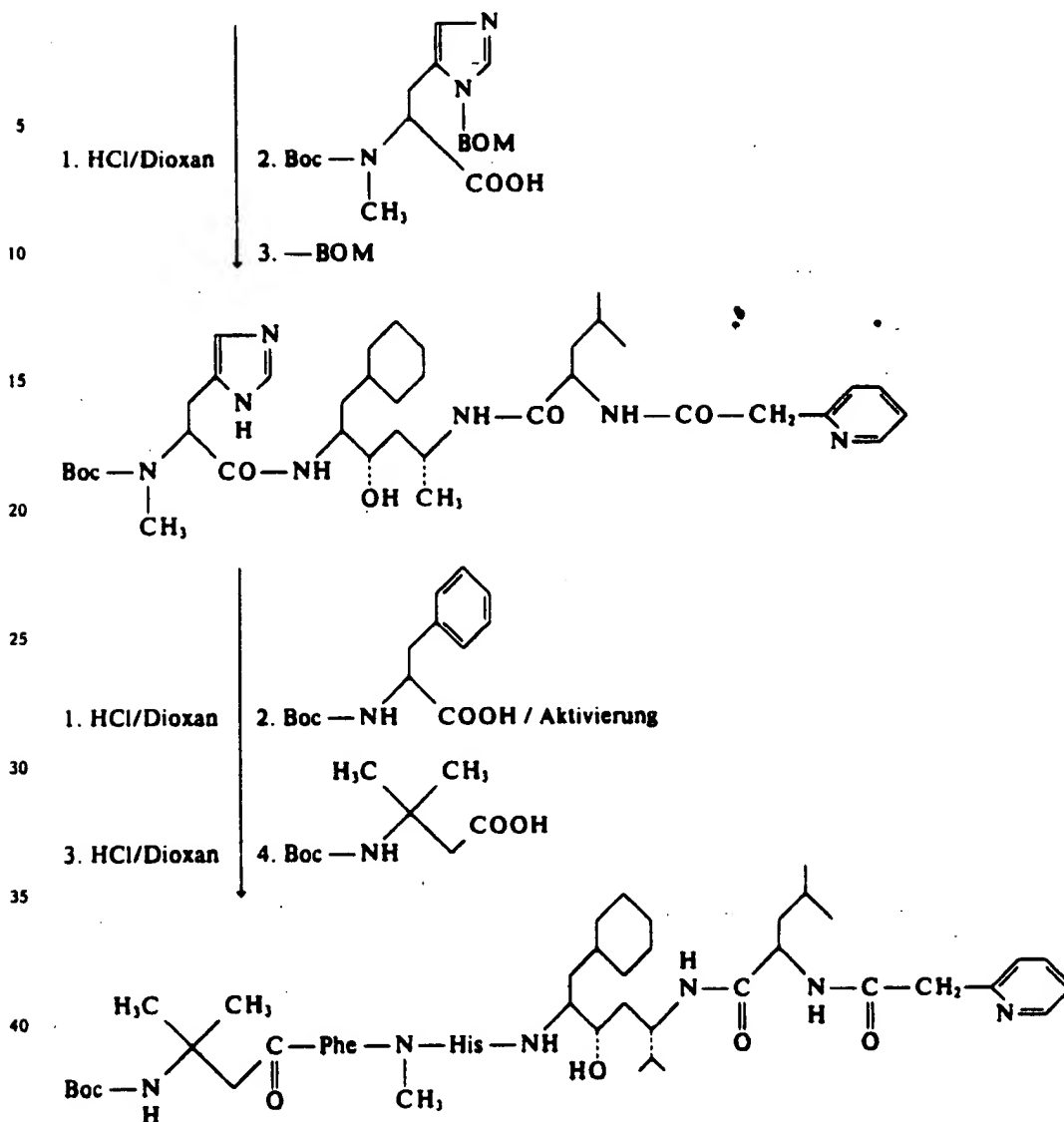






Reduktion





Als Lösemittel eignen sich für alle Verfahrensschritte die üblichen inerten Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt organische Lösemittel wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol oder Ether wie Diethylether, Glykolmono- oder dimethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Cyclohexan oder Erdölfraktionen oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenwasserstoff, oder Aceton, Dimethylsulfid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriäthyläther, Essigester, Pyridin, Triethylamin oder Picoline. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden.

Besonders bevorzugt sind für die Reduktion Methanol und Essigsäureethylester, für die Peptidkupplungen und die Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formeln (IV), (IVa) und (VI) Methylenchlorid.

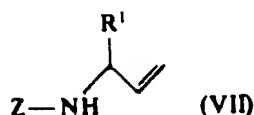
Die Reduktion der Verbindungen der allgemeinen Formel (II) erfolgt entweder mit den üblichen Katalysatoren, wie beispielsweise Palladiumhydroxid oder Palladium/Kohlenstoff, vorzugsweise mit Palladium/Kohlenstoff oder über eine katalytische Transferhydrierung in an sich bekannter Weise [vgl. Tetrahedron 41, 3469 (1985), 3463 (1985), Synthesis 1987, 53].

Der Katalysator wird in einer Menge von 0,05 bis 1 mol, bevorzugt von 0,1 bis 0,5 mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der allgemeinen Formel (II).

Die Reduktion wird in einem Temperaturbereich von 40°C bis 160°C, vorzugsweise von 80°C bis 100°C durchgeführt.

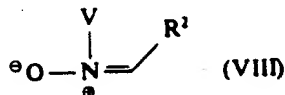
Die Reduktion kann sowohl bei Normaldruck als auch bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck (beispielsweise 0,5 bis 5 bar), vorzugsweise bei Normaldruck durchgeführt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind neu und können hergestellt werden, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



in welcher

Z die oben angegebene Bedeutung hat,  
in einer Cycloadditionsreaktion mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)



in welcher

V und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,  
umsetzt.

Als Lösemittel eignen sich die üblichen organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, n-Butanol oder Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykolmono- oder Diethylether oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol oder Edölfractionen oder Essigsäure-n-butylester. Bevorzugt sind n-Butanol, Dioxan, Essigsäure-n-butylester, Toluol, Xylol oder Mesitylen.

Die Reaktion kann in einem Temperaturbereich von 0°C–250°C, bevorzugt bei 100°C–170°C bei normalem oder erhöhtem Druck durchgeführt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) sind an sich bekannt oder können nach üblicher Methode hergestellt werden [Chem. Pharm. Bull. 30, 1921 (1982), Chem. Pharm. Bull. 23, 3106 (1975); J. Org. Chem. 47, 3016 (1982)].

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII) sind an sich bekannt oder können nach üblichen Methoden hergestellt werden [J. J. Tufariello in 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Vol. 2, Ed. A. Padwa, p. 83–168, John Wiley (1984), R. Huisgen, H. Seidel, J. Bruning, Chem. Ber. 102, 1102 (1969)].

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (III) sind bekannt [vgl. PCT, WO 88/02 374] und können aber durch das oben angegebene neue Verfahren über die Stufe der Isoxazolidine (Formel II), in der bevorzugten Stereochemie und in besseren Ausbeuten erhalten werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (IV) und (V) sind an sich bekannt und können durch Umsetzung eines entsprechenden Bruchstückes, bestehend aus einer oder mehreren Aminosäuregruppierungen, mit einer freien, gegebenenfalls in aktivierter Form vorliegenden Carboxylgruppe mit einem komplementierenden Bruchstück, bestehend aus einer oder mehreren Aminosäuregruppierungen, mit einer Aminogruppe, gegebenenfalls in aktivierter Form, hergestellt werden, und durch Wiederholung des Vorgangs mit entsprechenden Bruchstücken aufgebaut werden, bis man die gewünschten Peptide der oben angegebenen allgemeinen Formeln hergestellt hat, und indem man anschließend gegebenenfalls Schutzgruppen abspaltet oder gegen andere Schutzgruppen austauscht [vgl. Houben–Weyl, Methoden der organischen Chemie, Synthese von Peptiden II, 4. Aufl. Bd. 15/1, 15/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart].

Als Hilfsstoffe für die Peptidkupplung und die Einführung des Restes Y (IV) und (IVa) werden bevorzugt Kondensationsmittel eingesetzt, die auch Basen sein können, insbesondere wenn die Carboxylgruppe als Anhydrid aktiviert vorliegt. Bevorzugt werden hier die üblichen Kondensationsmittel wie Carbodiimide, z. B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid, oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazolidinverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Benzotriazolyl-oxo-tris-(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat.

Als Basen können bei der Peptidkupplung und bei der Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) Alkalicarbonat z. B. Natrium- oder Kaliumcarbonat oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z. B. Triethylamin, N-Ethylmorpholin, N-Methylpiperidin oder N-Methylmorpholin eingesetzt werden. Bevorzugt ist Triethylamin.

Die Hilfsstoffe und Basen werden in einer Menge von 0,5 Mol bis 4 Mol, bevorzugt 1 bis 2 Mol, bezogen auf jeweils 1 Mol der Verbindungen der allgemeinen Formel VI eingesetzt.

Die Peptidkupplung wird in einem Temperaturbereich von 0°C bis 100°C, vorzugsweise bei 10 bis 50°C und bei Normaldruck durchgeführt.

Die Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formeln (IV), (IVa) und (VI) erfolgt in einem Temperaturbereich von –20°C bis +70°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

Die Reaktionen können sowohl bei Normaldruck als auch bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck (beispielsweise 0,5 bis 5 bar), vorzugsweise bei Normaldruck durchgeführt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IVa) und (V) sind bekannt.

Die Abspaltung der jeweiligen Schutzgruppen vor den einzelnen Peptidknüpfungen erfolgt in an sich bekannter Weise unter sauren oder basischen Bedingungen, oder reduktiv durch katalytische Hydrierung beispielsweise mit Pd/C in organischen Lösemitteln wie Ethern, z. B. Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Alkoholen z. B. Methanol, Ethanol oder Isopropanol [vgl. Protective Groups in Organic Synthesis, W. Greene, John Wiley & Sons, New York, 1980].

Sons, New York, 1981; Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids, g. C. Barrett, Chapman and Hall, London, New York, 1985].

### In vitro Test

- Die inhibitorische Stärke der erfindungsgemäßen Peptide gegen endogenes Renin vom Humanplasma wird in vitro bestimmt. Gepooltes Humanplasma wird unter Zusatz von Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) als Antikoagulant erhalten und bei  $-20^{\circ}\text{C}$  gelagert. Die Plasmapreninaktivität (PRA) werden als Bildungsrate von Angiotensin I aus endogenem Angiotensinogen und Renin nach Inkubation bei  $37^{\circ}\text{C}$  bestimmt. Die Reaktionslösung enthält 150  $\mu\text{l}$  Plasma, 3  $\mu\text{l}$  6,6%ige 8-Hydroxychinolinsulfatlösung, 3  $\mu\text{l}$  10%ige Dimercaprolösung und 144  $\mu\text{l}$  Natriumphosphatpuffer (0,2 M; 0,1% EDTA; pH 5,6) mit oder ohne den erfindungsgemäßen Stoffen in verschiedenen Konzentrationen. Das pro Zeiteinheit gebildete Angiotensin I wird mit einem Radioimmunoassay (Sorin Biomedica, Italien) bestimmt. Die prozentuale Inhibition der Plasmapreninaktivität wird berechnet durch Vergleich der hier beanspruchten Substanzen. Der Konzentrationsbereich, in dem die hier beanspruchten Substanzen eine 50% Inhibition der Plasmapreninaktivität zeigen, liegen zwischen  $10^{-4}$  bis  $10^{-9}$  M.

### Anwendungsbeispiele

Bsp.-Nr.	[%] Inhibition	IC <sub>50</sub> (M)
2	100	$1,3 \times 10^{-6}$
3	100	$7,0 \times 10^{-7}$
7	100	$2,7 \times 10^{-7}$
18	100	$6,0 \times 10^{-8}$
21	100	$1,5 \times 10^{-8}$

- Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerte, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamt Mischung vorhanden sein, d. h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

- Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z. B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt:

- Wasser, nicht-toxische organische Lösungsmittel, wie Paraffine (z. B. Erdölfraktionen), pflanzliche Öle (z. B. Erdnuß/Sesamöl), Alkohole (z. B. Ethylalkohol, Glycerin), Trägerstoffe, wie z. B. natürliche Gesteinsmehle (z. B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide), synthetische Gesteinsmehle (z. B. hochdisperse Kieselsäure, Silikate), Zucker (z. B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker), Emulgiermittel (z. B. Polyoxyethylen-Fettsäure-Ester), Polyoxyethylen-Fettalkohol-Ether (z. B. Lignin, Sulfatablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z. B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumsulfat).

- Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös. Im Falle der oralen Anwendung können Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wäßriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

- Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 0,5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,01 bis 20 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

- Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht des Versuchstieres bzw. der Art der Applikation, aber auch aufgrund der Tierart und deren individuellem Verhalten gegenüber dem Medikament bzw. deren Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehrere Einzelgaben über den Tag zu verteilen. Für die Applikation in der Humanmedizin ist der gleiche Dosierungsspielraum vorgesehen. Sinngemäß gelten hierbei auch die obigen Ausführungen.

## Anlage I

## 1. Aminosäuren

Im allgemeinen erfolgt die Bezeichnung der Konfiguration durch das Vorausstellen eines L bzw. D vor der Aminosäureabkürzung, im Fall des Racemats durch ein D,L- wobei nur Vereinfachung bei L-Aminosäuren die Konfigurationsbezeichnung unterbleiben kann und dann nur im Fall der D-Form bzw. des D,L-Gemisches explizierte Bezeichnung erfolgt.

Ala	L-Alanin	10
Arg	L-Arginin	
Cys	L-Cystein	
Gln	L-Gluthamin	
Glu	L-Gluthaminsäure	15
Gly	L-Glycin	
His	L-Histidin	
Ile	L-Isoleucin	
Leu	L-Leucin	
Lys	L-Lysin	20
Phe	Phenylalanin	
Cpg	Cyclopentylglycin	

## 2. Aktivierungsreagenzien und Additive

HOBT	1-Hydroxybenzotriazol	
HOSU	N-Hydroxysuccinimid	
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid	30
BOP	Benzotriazolylloxy-tris-(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat	
nPPA	n-Propylphosphonsäureanhydrid	
NMM	N-Methylmorpholin	

## 3. Schutzgruppen

Boc	tert.Butoxycarbonyl	
Z	Benzyloxycarbonyl	40
AMP	2-Aminomethylpyridin	
BOM	Benzyloxymethylen	
PAA	Pyridylelessigsäure	

## Anlage II

Die folgenden Laufmittelsysteme wurden verwandt:

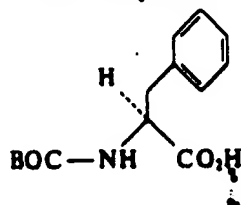
A	— Ether : Hexan	2 : 8	
B	— Ether : Hexan	3 : 7	
C	— Ether : Hexan	4 : 6	50
D	— Ether : Hexan	7 : 3	
E	— CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> : CH <sub>3</sub> OH	95 : 5	
F	— CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> : CH <sub>3</sub> OH	98 : 2	
G	— CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> : CH <sub>3</sub> OH	90 : 10	55
H	— CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> : CH <sub>3</sub> OH : NH <sub>3</sub>	95 : 5 : 0,1	
I	— CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> : CH <sub>3</sub> OH : NH <sub>3</sub>	90 : 90 : 0,1	
J	— Tol : Essigsäureethylester : CH <sub>3</sub> OH	25 : 75 : 1	
K	— nBuOH : HOAc : H <sub>2</sub> O	8 : 2 : 2	
L	— Tol : Essigsäureethylester	1 : 1	60
M	— Tol : Essigsäureethylester	1 : 3	

Für die Verbindungen, die mit x gekennzeichnet sind, liegen <sup>1</sup>H-NMR-Daten vor.  
Der in den Beispielen aufgeführte Rest der Formel + steht für die tert. Butylgruppe.

## Ausgangsverbindungen

## Beispiel I

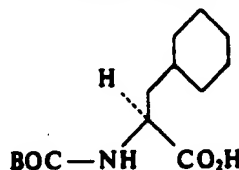
## BOC-Phenylalanin



300 g (1,91 mol) L-Phenylalanin wurden in 360 ml Dioxan und 360 ml H<sub>2</sub>O suspendiert. 432,9 g (1,98 mol) Di-tert.-butyldicarbonat werden unter Rühren bei pH 9,8 zugegeben. Der pH wird mit ca. 975 ml 4n NaOH konstant gehalten. Nach 16 h wird das Reaktionsgemisch mit Ether extrahiert, die wäßrige Phase wird mit Zitronensäure auf pH 3–4 eingestellt und anschließend mit 2 × Ether, 2 × Essigester extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und 3 × mit Wasser gewaschen. Nach Einrotieren Kristallisation aus Diethylether/Hexan erhält man 291,6 g (60,7%).  
Fp: 88–89°C.  
NMR (DMSO, 300 MHz):  $\delta$  = 1,35 (s; 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

## Beispiel II

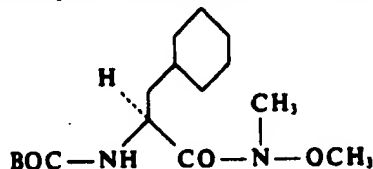
## BOC-Cyclohexylalanin



265 g (1,0 mol) der Verbindung aus Beispiel I werden in 2 l Methanol gelöst und über 20 g 5% Rh/C 5 h bei 40 atm hydriert. Der Katalysator wird über Celite abgesaugt, mit Methanol gewaschen und die erhaltene Lösung eingeeengt. Es werden 271 g (100%) des Beispiels 6 erhalten.  
NMR (DMSO, 300 MHz):  $\delta$  = 0,8–1,8 (m; 22H, Cyclohexylmethyl, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

## Beispiel III

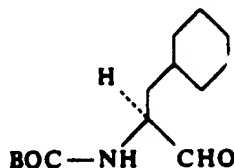
## BOC-Cyclohexylalanin-N-methyl-O-methyl-hydroxamat



163,0 g (0,601 mol) der Verbindung aus Beispiel II und 40,3 g (0,661 mol) N,O-Dimethylhydroxylamin werden in 2 l Methylenchlorid bei Raumtemperatur gelöst. Bei 0°C werden 303,5 g (3,005 mol) Triethylamin zugetropft (pH ~8). Bei max. -10°C wird eine 50%ige Lösung 390,65 ml (0,601 mol) von n-PPa in Methylenchlorid zugetropft. Über Nacht wird auf 25°C erwärmt und 16 h gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung eingeeengt, der Rückstand mit 500 ml ges. Bicarbonatlösung versetzt und 20 min bei 25°C gerührt. Nach dreimaliger Extraktion mit Essigester wurde die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeengt. Rohausbeute: 178 g (94,6%). Das Rohmaterial wurde an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel F).  
Ausbeute: 136,6 g (72,3%).  
NMR (DMSO, 300 MHz):  $\delta$  = 1,37 (s; 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3,08 (s; 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3,71 (s; 3H; O-CH<sub>3</sub>).

## Beispiel IV

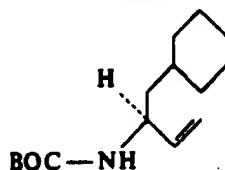
## - BOC-Cyclohexylalaninal



In einer ausgeheizten Apparatur werden unter Stickstoff 63,7 g (0,21 mol) der Verbindung aus Beispiel III in 1,5 l aloxiertem Ether gelöst, bei 0°C werden 10 g (0,263 mol) LiAlH<sub>4</sub> portionsweise dazugegeben, und anschließend 20 min bei 0°C gerührt. Danach wird vorsichtig eine Lösung von 50 g (0,367 mol) KHSO<sub>4</sub> in 1 l H<sub>2</sub>O bei 0°C dazugetroffen. Die Phasen werden getrennt, die wäßrige Phase noch 3 x mit Diethylether 300 ml extrahiert, die vereinigten organischen Phasen dreimal mit 3n HCl, 3 x mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und 2 x mit NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedunstet. Ausbeute: 45 g (84,1%). Der Aldehyd wird entweder sofort weiterverarbeitet oder ein bis zwei Tage bei -24°C gelagert.

## Beispiel V

## BOC-Allylamin

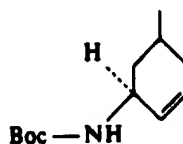


14,6 g (35 mmol) "Instant Ylide" (Fluka 69 500) werden in 90 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran suspendiert. Unter Eiskühlung wird bei einer Reaktionstemperatur zwischen 20 und 25°C eine Lösung von 9,0 g (35 mmol) BOC-Cyclohexylalaninal in 45 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zugetropft. Nach 15 min Rühren wird das Reaktionsgemisch auf 250 ml Eis gegossen und zweimal mit je 150 ml Essigester/nHexan 3 : 1 extrahiert. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Einengen wird der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel D). Ausbeute: 3,2 g (40,0%).

EI-MS: m/z = 253 (0,1% M + H), 197 (9%).

## Beispiel VI

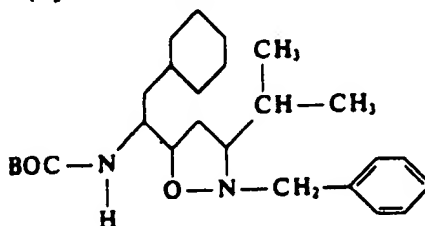
## BOC-Allylamin



Darstellung erfolgt analog der Vorschrift aus Beispiel V mit einem 0,24 Mol-Ansatz. Ausbeute: 25,92 g (50,6%).

## Beispiel VII

## 2-Benzyl-3-(1-methyl)ethyl-5-(1-[N-tert.butoxycarbonyl]amino-2-cyclohexyl)-ethyl-isoxazolidin



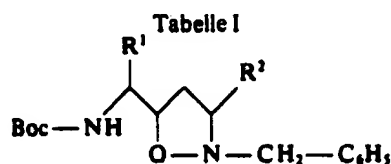
202,4 g (0,8 mol) der Verbindung aus Beispiel V werden in 1000 ml Mesitylen gelöst und auf 140°C am Wasserabscheider erwärmt. Bei dieser Temperatur wird eine Mischung von 197 g (1,6 mol) N-Benzylhydroxylamin und 70,4 g (1,6 mol) Acetaldehyd in 800 ml Mesitylen über 2 h zugetropft. Nach 4 h und 8 h Reaktionszeit wird die gleiche Menge N-Benzylhydroxylamin, Acetaldehyd in Mesitylen zugetropft. Nach insgesamt 16 h Reaktionszeit wird der Ansatz eingengt, der Rückstand mit Diethylether versetzt und anschließend mit 1m KHSO<sub>4</sub>-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Einengen wurde an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel B).

Ausbeute: 168 g (52,2% der Theorie).

Es wurden 4 Diastereomere erhalten.

Diastereomer	Ausbeute	DC, R <sub>f</sub> (B)	<sup>1</sup> H-NMR C-4-NH
a) 1S 3S 4S	11 g	0,42	6,37
b) 1R 3R 4S	10 g	0,29	6,57
c) 1R 3S 4S	69 g	0,25	6,41
d) 1S 3R 4S	34 g	0,18	6,63

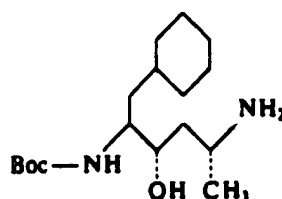
Die in Tabelle I aufgeführten Beispiele wurden in Analogie zur Vorschrift des Beispiels VII hergestellt:



Bsp.-Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	FAB-MS M + H [%]
VIII	—CH <sub>2</sub> —CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	—CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	391 (55) Isomer B
IX	—CH <sub>2</sub> —C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	—CH <sub>3</sub>	403 (51)

#### Beispiel X

(2R, 4S, 5S)-2-Amino-5-(tert.butoxycarbonylamino)-6-cyclohexyl-4-hydroxyhexan



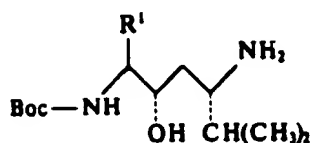
18,1 g (45 mmol) der Verbindung aus Beispiel IX (Diastereomer C) werden in 300 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 14,2 g (225 mmol) Ammoniumformiat wird intensiv mit N<sub>2</sub> gespült und 3,6 g Palladium/Kohle (10%) zugegeben. Unter Rückfluß wird 3 h gerührt. Nach Abkühlen wird der Katalysator abfiltriert, die Lösung eingengt, in Essigsäureethylester gelöst und zweimal mit gesättigter Bicarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Ausbeute: 11,36 g (80,3% der Theorie).

R<sub>f</sub> = 0,27 (I).

Die in Tabelle II aufgeführten Verbindungen wurden in Analogie zur Vorschrift des Beispiels X hergestellt.



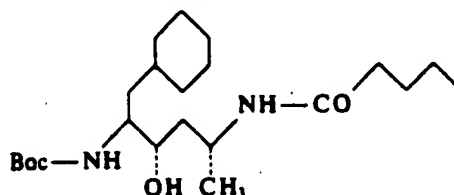
Tabelle II



Bsp.-Nr.	R¹	FAB-MS M + H [%]
XI	—CH₂—CH(CH₃)₂	303 (95)
XII	—CH₂—C₆H₁₁	343 (100)

Beispiel XIII

(2R, 4S, 5S)-2-(Valeryl-amino)-5-(tert.butoxycarbonyl-amino)-6-cyclohexyl-4-hydroxy-hexan



6,6 g (21 mmol) der Verbindung aus Beispiel X werden in 500 ml Methylenchlorid gelöst. Unter Feuchtigkeitsausschluß (CaCl₂-Rohr) wird eine Lösung von Pentansäureanhydrid [bereitet aus 2,16 g (21 mmol) Pentansäure und 2,16 g (10,5 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid in 50 ml Methylenchlorid, Filtration] in Methylenchlorid bei Raumtemperatur zugegeben. Nach 3 h wird eingeeengt, in Essigsäureethylester aufgenommen, mit gesättigter Bicarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Einengen wird im Hochvakuum getrocknet.

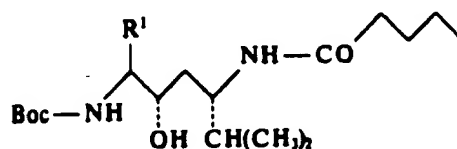
Ausbeute: 8,0 g (95,2% der Theorie).

R<sub>f</sub> = 0,74 (G).

FAB-MS: m/z = 421 (12%, N + Na).

Die in Tabelle III aufgeführten Verbindungen wurden in Analogie zur Vorschrift des Beispiels XIII hergestellt.

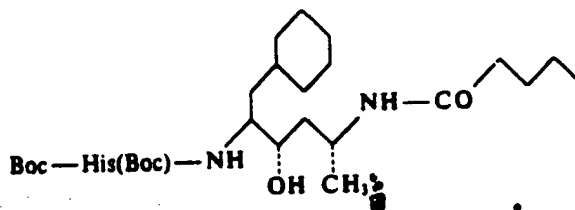
Tabelle III



Bsp.-Nr.	R¹	FAB-MS M + H [%]	DC
XIV	—CH₂—CH(CH₃)₂	387 (100)	
XV	—CH₂—C₆H₁₁	327 (3%, M + H-Boc)	

## Beispiel XVI

(2R, 4S,  
5S)-5-(Valeryl-amino)-5-[N $\alpha$ -(tert.butoxycarbonyl)-N $\pi$ -(tert.butoxycarbonyl)-L-histidyl]amino-6-cyclohexyl-4-hydroxy-hexan



7,57 g (19 mmol) der Verbindung aus Beispiel XIII werden in 70 ml 4 n Salzsäure/Dioxan 30 min unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Die Lösung wird eingengt, mit Diethylether versetzt und zur Trockne eingedampft. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 5,54 g (16,5 mmol) des entsprechenden Hydrochlorids, 1,46 g (33 mmol) HOBT und 5,86 g (16,5 mmol) Boc-His(Boc)OH in 500 ml Methylenchlorid gelöst. Nach Kühlen auf 0°C wird mit N-Methylmorpholin auf pH 8,5 eingestellt und 3,57 g (17,3 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid zugegeben. Nach 16 h bei 20°C wird der Harnstoff abfiltriert, die Lösung eingengt, in Essigsäureethylester aufgenommen und mit gesättigter Bicarbonatlösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird eingengt und im Hochvakuum getrocknet.

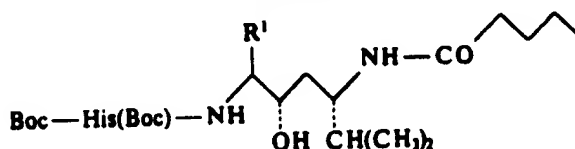
Ausbeute: 8,33 g (79,5% der Theorie).

R<sub>f</sub> = 0,61 (G).

FAB-MS: m/z = 636 (79%, M + H).

Die in Tabelle IV aufgeführten Beispiele wurden in Analogie zur Vorschrift des Beispiels XVI hergestellt.

Tabelle IV

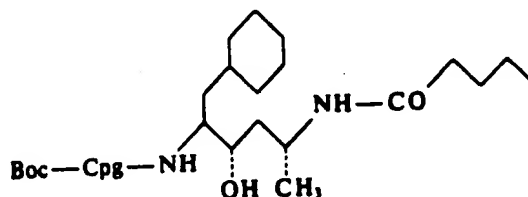


Bsp.- Nr.	R <sup>1</sup>	FAB-MS M + H [%]
XVII	—CH <sub>2</sub> —CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	624 (16)
XVIII	—CH <sub>2</sub> —C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	670 (44, M + Li)

## Herstellungsbeispiele

## Beispiel 1

(2R, 4S,  
5S)-2-(Valeryl-amino)-5-[N $\alpha$ -(tert.butoxycarbonyl)-L-cyclopropylglycyl]amino-6-cyclohexyl-4-hydroxy-hexan



5,6 g (24,4 mmol) BocCpgOH werden in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Nach Zugabe von 2,7 ml (24,4 mmol) N-Methylmorpholin wird bei -20°C 3,2 ml (24,4 mmol) Chlorameisensäureisobutylester zugetropft und 15 min bei -20°C gerührt. Zu dieser Lösung werden 5,45 g (16,3 mmol) der Verbindung aus Beispiel XIII und 1,8 ml (16,3 mmol) der N-Methylmorpholin in 50 ml Tetrahydrofuran/Wasser 1 : 1 zugetropft und innerhalb von 30 min auf 20°C erwärmt. Nach weiteren 30 min wird die Reaktionslösung eingengt, in 1 l Diethylether gegeben und auf 0°C gekühlt. Nach 16 h werden 4,6 g (54,0%) Kristalle abgesaugt. Die Mutterlauge wird mit

Diethylether extrahiert, anschließend mit gesättigter Bicarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Es werden 6 g gelbes Öl erhalten, das an Kieselgel chromatographiert (E) wird.

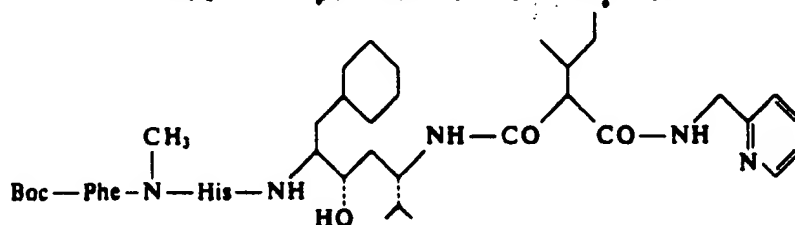
Ausbeute: 3,31 g (38,8% der Theorie).

$R_f = 0,79$  (G).

FAB-MS:  $m/z = 524$  (38%, M + H).

### Beispiel 2

(3S, 5S,  
6S)-3-[Na-[Na-(2-pyridylacetyl)-D-isoleucyl-amino]-6-[Na-[Na-(tert.butoxycarbonyl)-L-phenylalanyl]-methyl-L-histidyl]-amino-7-cyclohexyl-5-hydroxy-2-methyl-heptan



351,5 mg (0,25 mmol) des N-Methyl-His-BOM-geschützten Inhibitors werden in 5 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 319 mg (5 mmol) Ammoniumformiat und 50 mg 10% Pd/C wird 4 h bei 60°C geführt. Anschließend wird der Katalysator über Kieselgur abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen, 2 mal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. 209,6 mg (96%) Rohmaterial werden erhalten, das auf einer präparativen HPLC getrennt wird (Vydac 218 TP, Gradient 25—35%  $\text{CH}_3\text{CN}$  0,05% TFE in 40 min; Fluß 10 ml/min).

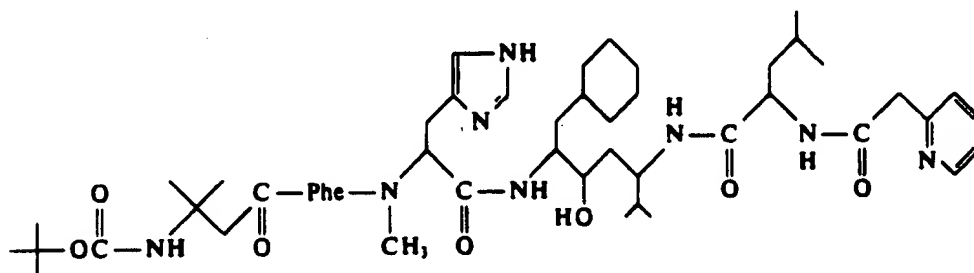
FAB-MS:  $m/z = 895$  (18%, M + Na),

873 (16%, M + N).

SF(MG):  $\text{C}_{48}\text{H}_{72}\text{N}_8\text{O}_7$  (873,16).

### Beispiel 3

(3S, 5S,  
6S)-3-[Na-[Na-(2-pyridylacetyl)-D-isoleucylamino]-6-[Na-[Na-NB-(tert.butoxycarbonylamino)-3-methyl-propanoyl]-L-phenylalanyl]-L-histidyl]-amino-7-cyclohexyl-5-hydroxy-2-methyl-heptan



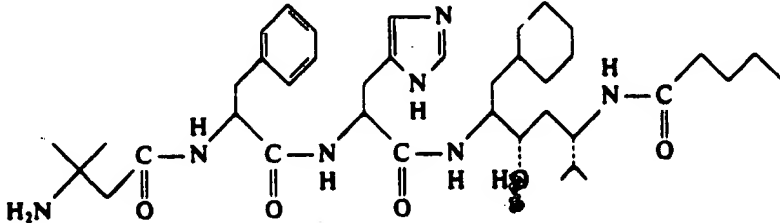
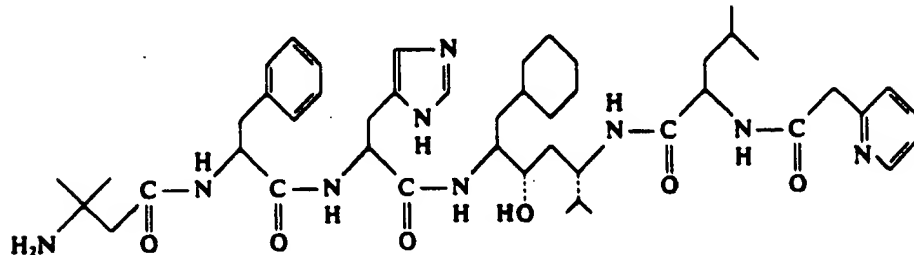
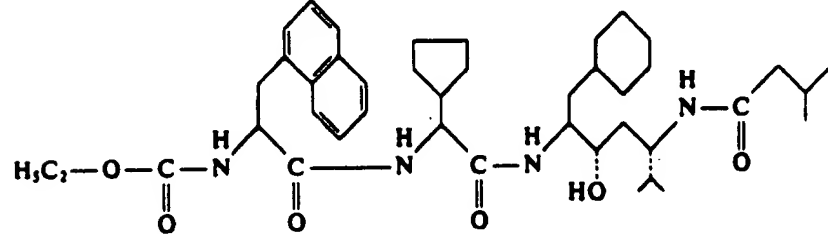
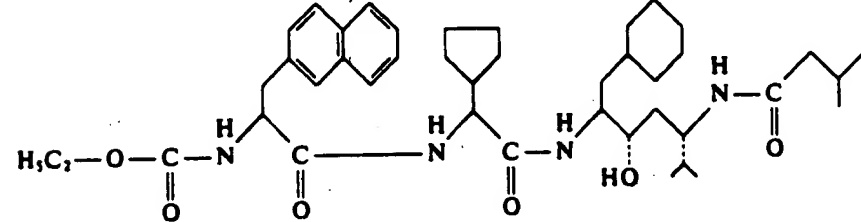
240 mg (0,3 mmol) des deblockierten Inhibitors und 71,6 mg (0,33 mmol) tert-Butyloxycarbonyl-β-valin werden in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran suspendiert. Nach Zugabe von 91,8 mg (0,6 mmol) HOBt wird mit N-Methylmorpholin auf pH 8 eingestellt und bei 0°C 68 mg (0,33 mmol) DCC addiert. Nach 16 h Reaktion wird vom Harnstoff abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen und mit gesättigter Bicarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Es werden 227,3 mg (80%) Rohmaterial erhalten, von denen 80 mg über eine präparative HPLC getrennt werden [Vydac 218 TP, Gradient 35—70%  $\text{CH}_3\text{CN}$  0,05% TFE in 40 min; Fluß 10 ml/min].

FAB-MS:  $m/z = 972$  (25%, M + H).

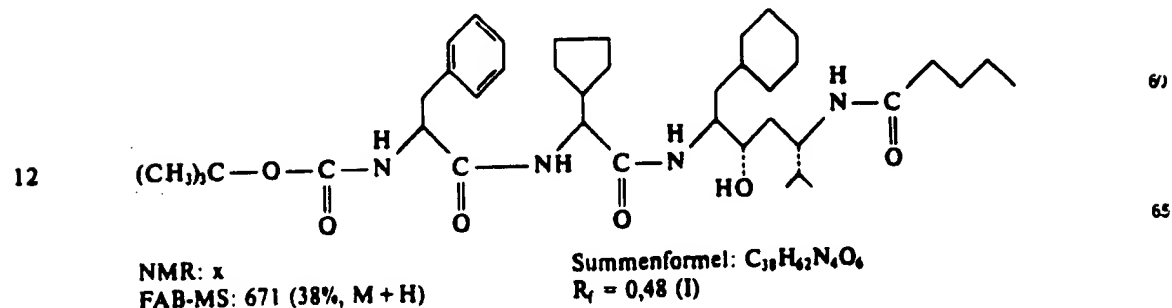
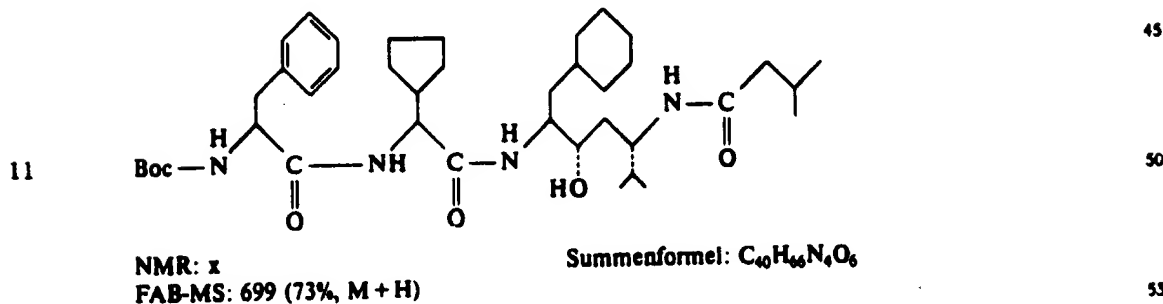
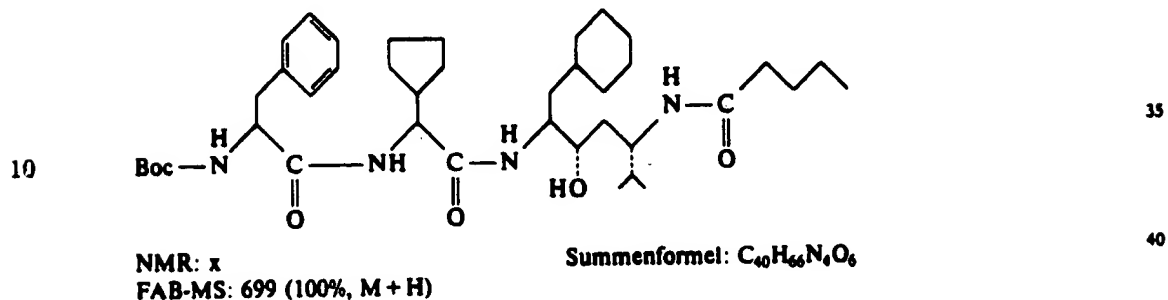
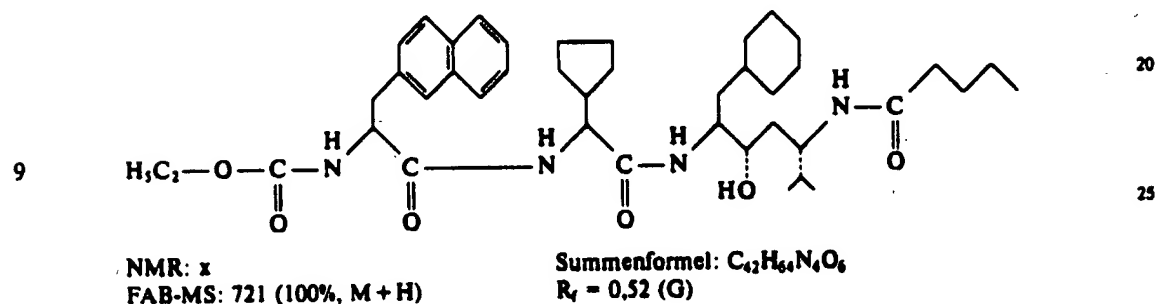
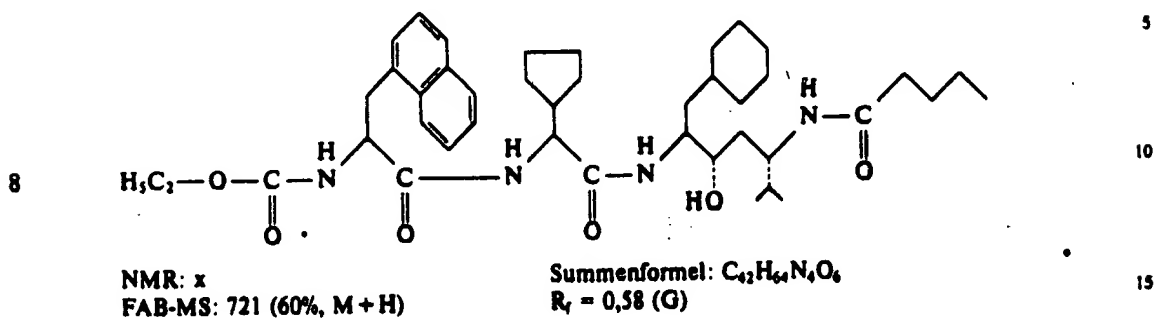
SF(MG):  $\text{C}_{53}\text{H}_{81}\text{N}_9\text{O}_8$  (972,29).

Die in Tabelle 1 aufgeführten Beispiele wurden in Analogie zu den Vorschriften der Beispiele 1, 2 und 3 hergestellt:

Tabelle 1

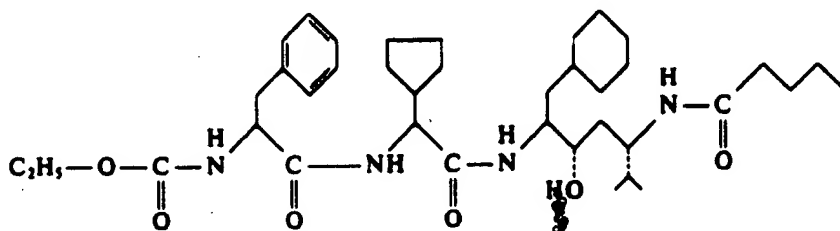
Bsp.-Nr.	Formel
5	
10	
4	
15	<p>NMR: x FAB-MS: 682 (5%, M + H)</p> <p>Summenformel: <math>C_{37}H_{59}N_7O_5</math> DC: HPLC</p>
20	
25	
5	
30	<p>NMR: x FAB-MS: 830 (38%, M + H)</p> <p>Summenformel: <math>C_{45}H_{67}N_9O_6</math> <math>R_f = 0,46</math> (I)</p>
35	
40	
6	
45	<p>NMR: x FAB-MS: 721 (55%, M + H)</p> <p>Summenformel: <math>C_{42}H_{64}N_4O_6</math> <math>R_f = 0,17</math> (E)</p>
50	
7	
55	<p>NMR: x FAB-MS: 721 (100%, M + H)</p> <p>Summenformel: <math>C_{42}H_{64}N_4O_6</math> <math>R_f = 0,26</math> (G)</p>
60	
65	

Bsp.-Nr. Formel



Bsp.-Nr. Formel

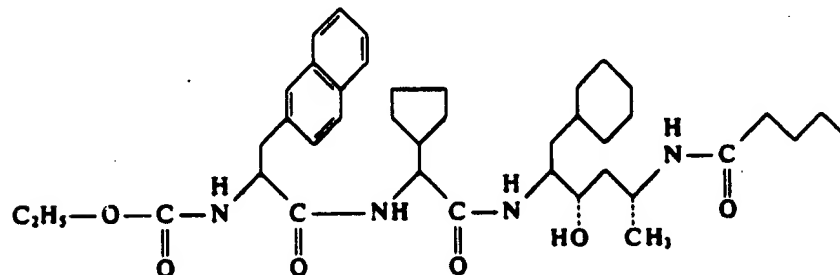
5

10  
13

NMR: x  
FAB-MS: 643 (40%, M + H)

Summenformel:  $C_{36}H_{51}N_4O_6$   
 $R_f = 0,49$  (I)

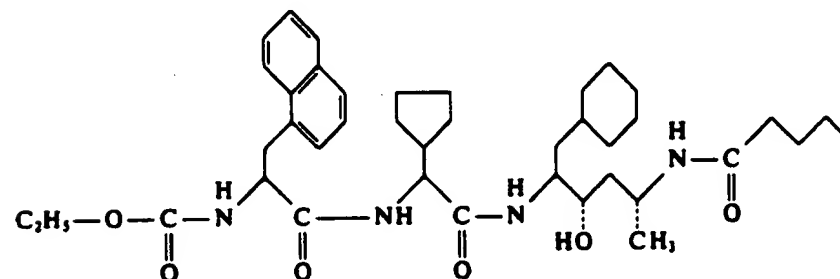
20

25  
14

NMR: x  
FAB-MS: 693 (87%, M + H)

Summenformel:  $C_{40}H_{60}N_4O_6$   
 $R_f = 0,55$  (I)

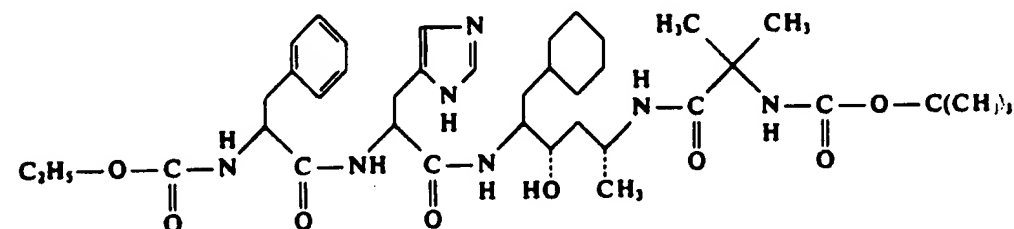
35

40  
15

NMR: x  
FAB-MS: 693 (100%, M + H)

Summenformel:  $C_{40}H_{60}N_4O_6$   
 $R_f = 0,52$  (I)

50

55  
16

NMR: x  
FAB-MS: 762 (100%, M + H)

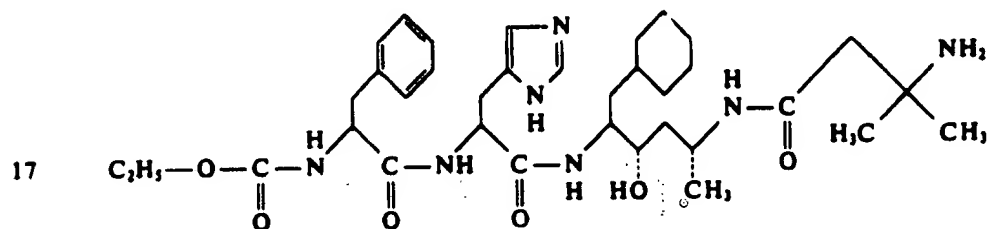
Summenformel:  $C_{39}H_{61}N_7O_6$   
 $R_f = 0,52$  (E)

60

65

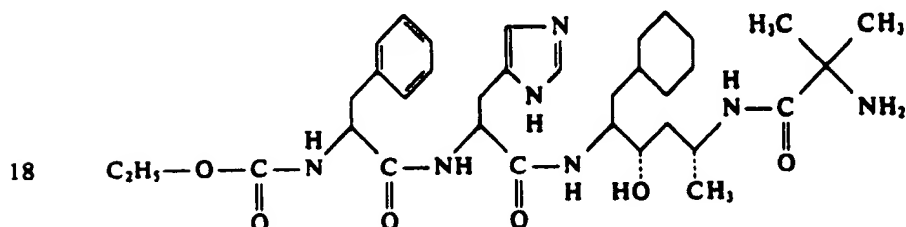
Bsp.-  
Nr.

Formel



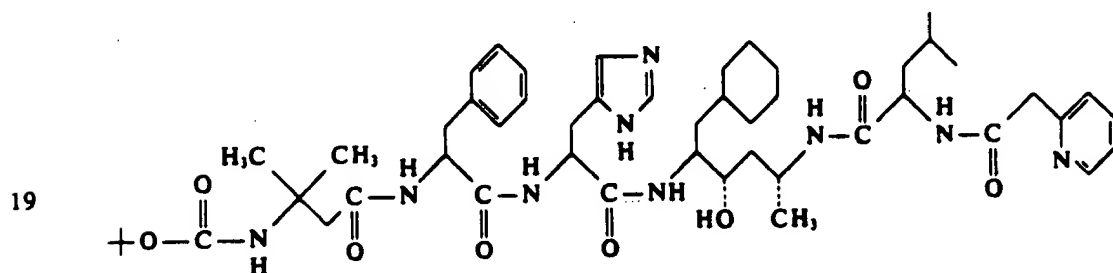
NMR: x  
FAB-MS: 676 (100%, M + Li)

Summenformel:  $C_{35}H_{53}N_7O_6$   
 $R_f = 0,06$  (I)



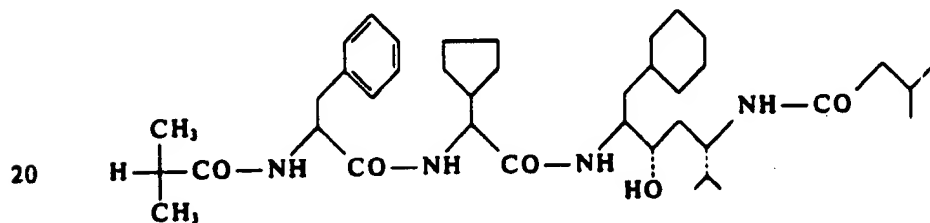
NMR: x  
FAB-MS: 565 (100%, M + H)

Summenformel:  $C_{34}H_{53}N_7O_6$   
 $R_f = 0,05$  (I)



NMR: x  
FAB-MS: 930 (85%, M + H)

Summenformel:  $C_{50}H_{75}N_9O_8$   
 $R_f = 0,48$  (I)



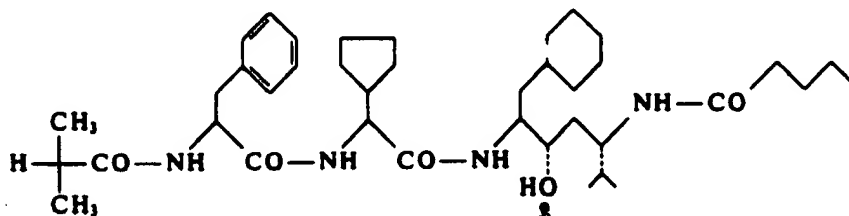
NMR: x  
FAB-MS: 669 (60%, M + H)

Summenformel:  $C_{39}H_{64}N_4O_5$   
 $R_f = 0,40$  (G)

Bsp.-Nr. Formel

5

10 21



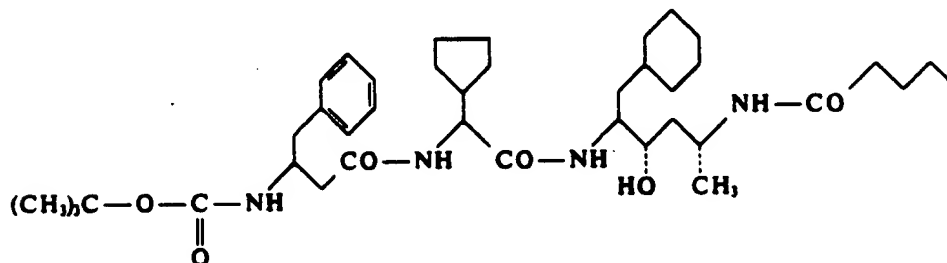
15

NMR: x  
FAB-MS: 669 (100%, M + H)

Summenformel:  $C_{39}H_{64}N_4O_5$   
 $R_f = 0,59$  (G)

20

25 22



30

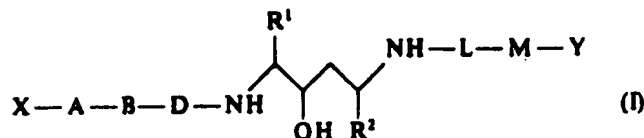
NMR: x  
FAB-MS: 691 (100%, M + Li)

Summenformel:  $C_{39}H_{64}N_4O_6$   
 $R_f = 0,46$  (G)

## Patentansprüche

## 1. Retroisostere Dipeptide der allgemeinen Formel (I)

35



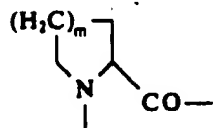
40

in welcher

- X — für Wasserstoff oder
- für Alkoxy-carbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 10 Kohlenstoffatomen steht,
- A, B und D gleich oder verschieden sind und jeweils
- für eine direkte Bindung oder
- für einen Rest der Formel

45

50

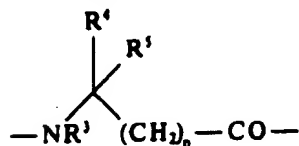


55

worin

- m — die Zahl 1 oder 2 bedeutet, oder
- für eine Gruppe der Formel

60



65

stehen, worin

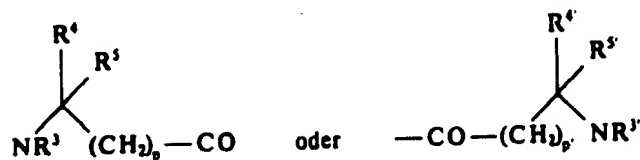
- p — die Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,
- R<sup>3</sup> — Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,
- R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sind und



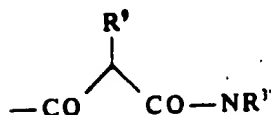
- einen 3- bis 8-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel bedeuten,
- Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder jeweils
- Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Alkylthio mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Mercapto, Guanidyl oder durch eine Gruppe der Formel  $-NR^6R^7$  oder  $R^8-OC-$  substituiert ist, worin  $R^6$  und  $R^7$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten, und
- $R^8$  — Hydroxy, Benzyloxy, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder die oben aufgeführte Gruppe  $-NR^6R^7$  bedeutet,
- oder Alkyl, das gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Halogen, Nitro, Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder durch die Gruppe  $-NR^6R^7$  substituiert ist, worin
- $R^6$  und  $R^7$  die oben angegebene Bedeutung haben
- oder Alkyl, das gegebenenfalls durch einen 5- oder 6-gliedrigen stickstoffhaltigen Heterocyclus oder Indolyl substituiert ist, worin die entsprechenden  $-NH$ -Funktionen gegebenenfalls durch Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Aminoschutzgruppe geschützt sind,
- L und M gleich oder verschieden sind und
- für eine direkte Bindung oder
- für eine Gruppe der Formel



- stehen, worin
- $p$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung von  $p$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  haben und mit diesen gleich oder verschieden sind, und
  - $R^9$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,
  - in ihrer D- oder L-Form, oder als D,L-Isomerengemisch,
  - $R^1$  und  $R^2$  gleich oder verschieden sind und
  - für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
  - Y — für Wasserstoff oder
  - für eine Gruppe der Formel  $-CO-R^{10}$  steht, worin
  - $R^{10}$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Pyridyl oder Phenyl substituiert ist, oder
  - geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder
  - für den Rest  $R^{10}$  steht, worin
  - $R^{10}$  die oben angegebene Bedeutung hat,
  - mit der Maßgabe, daß entweder
  - a) mindestens einer der Aminosäurereste A, B, D, L oder M für eine Gruppe der Formel

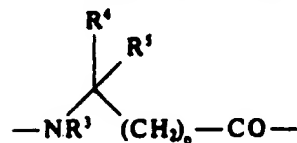


- in welchen
- $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $p$  und  $p'$  die oben angegebene Bedeutung haben, und mindestens einer der Substituenten  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  oder  $R^7$  für Cyclopentyl, steht, oder
  - $R^4$  und  $R^5$  oder  $R^6$  und  $R^7$  jeweils für Methyl stehen, oder
  - b) L oder M für die Gruppe der Formel



- stehen muß, in welcher
- $R^9$  und  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung haben,
  - und deren physiologisch unbedenklichen Salze.
2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher

- X — für Wasserstoff oder  
 — für Alkoxycarbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht,  
 A, B und D gleich oder verschieden sind und jeweils  
 — für eine direkte Bindung oder  
 — für Prolin stehen, oder  
 — für eine Gruppe der Formel



stehen, worin

p die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R<sup>3</sup> — Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sind und Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten, oder Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Naphthyl oder Phenyl substituiert ist, die ihrerseits durch Fluor, Chlor, Nitro oder Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

oder durch Indolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Triazolyl oder Pyrazolyl substituiertes Alkyl (bis 6 C-Atome) bedeuten, wobei die entsprechenden —NH-Funktionen gegebenenfalls durch Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch eine Aminoschutzgruppe geschützt sind,

L und M gleich oder verschieden sind und

— für eine direkte Bindung oder

— für eine Gruppe der Formel



stehen, worin

p', R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die oben angegebene Bedeutung von p, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> haben und mit diesen gleich oder verschieden sind, und

R<sup>9</sup> — geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

in ihrer D- oder L-Form, oder als D,L-Isomerengemisch,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und

— für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl substituiert ist,

Y — für Wasserstoff oder

— für eine Gruppe der Formel —CO—R<sup>10</sup> steht, worin

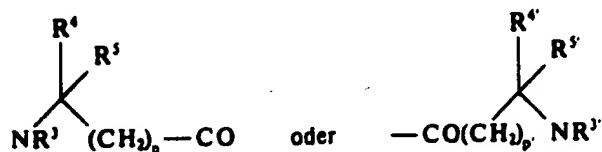
R<sup>10</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Pyridyl oder Phenyl substituiert ist, oder

— geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

— für den Rest R<sup>10</sup> steht, worin

R<sup>10</sup> die oben angegebene Bedeutung hat, mit der Maßgabe, daß entweder

a) mindestens einer der Aminosäurereste A, B, D, L oder M für eine Gruppe der Formel

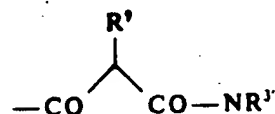


steht, in welchen

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, p und p' die oben angegebene Bedeutung haben und mindestens einer der Substituenten R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> für Cyclopentyl steht, oder

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> oder R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> jeweils für Methyl stehen, oder

b) L oder M für die Gruppe der Formel



stehen muß, in welchen

$R^9$  und  $R^{3'}$  die oben angegebene Bedeutung haben,  
und deren physiologisch unbedenkliche Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher

X — für Wasserstoff oder

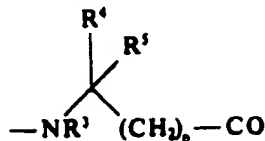
— für Alkoxy-carbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht,

A, B und D gleich oder verschieden sind und

— für eine direkte Bindung oder

— für Prolin stehen, oder

— für eine Gruppe der Formel



stehen, worin

p die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

$R^3$  — Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

$R^4$  und  $R^5$  Cyclopentyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

das gegebenenfalls durch Naphthyl oder Phenyl substituiert ist, die ihrerseits durch Fluor, Chlor oder

Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, oder durch Imidazolyl, Triazolyl, Pyridyl

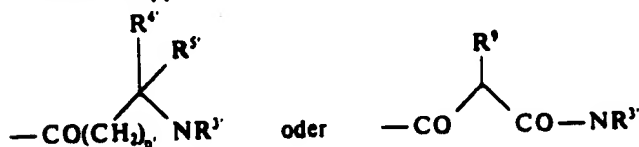
der Pyrazolyl substituiert ist, wobei die NH-Funktionen gegebenenfalls durch Methyl, Benzyloxymethylen

oder t-Butyloxycarbonyl (Boc) geschützt sind,

L und M gleich oder verschieden sind und

— für eine direkte Bindung oder

— für eine Gruppe der Formel



stehen, worin

$R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  die oben angegebene Bedeutungen von  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  haben und mit diesen gleich oder verschieden sind, und

$R^9$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

in ihrer D- oder L-Form, oder als D,L-Isomerengemisch,

$R^1$  und  $R^2$  gleich oder verschieden sind und für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Cyclohexyl oder Phenyl substituiert ist,

Y — für Wasserstoff oder

— für eine Gruppe der Formel  $-CO-R^{10}$  steht, worin

$R^{10}$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls

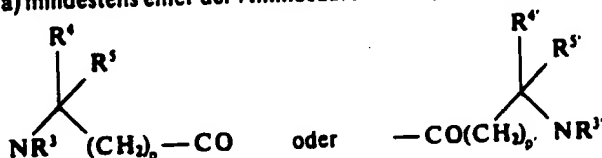
durch Pyridyl oder Phenyl substituiert ist, oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

für den Rest  $R^{10}$  steht, worin

$R^{10}$  die oben angegebene Bedeutung hat,

mit der Maßgabe, daß entweder

a) mindestens einer der Aminosäurereste A, B, D, L oder M für eine Gruppe der Formel



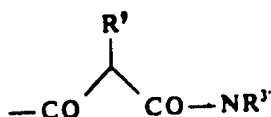
stehen, in welchen

$R^3$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^5$ , p und p' die oben angegebene Bedeutung haben, und mindestens einer der

Substituenten  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^4$  oder  $R^5$  für Cyclopentyl steht, oder

$R^4$  und  $R^5$  oder  $R^4$  und  $R^5$  jeweils für Methyl stehen, oder

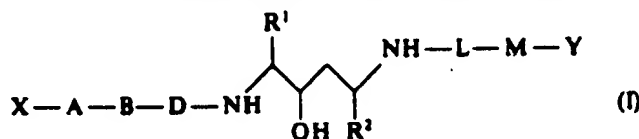
b) L oder M für die Gruppe der Formel



stehen muß, in welcher  
 $R^3$  und  $R^9$  die oben angegebene Bedeutung haben,  
 und deren physiologisch unbedenklichen Salze.

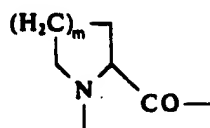
4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Verwendung bei der Bekämpfung von Erkrankungen.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



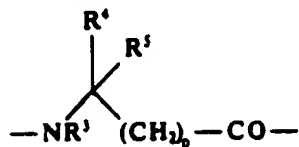
in welcher

X — für Wasserstoff oder  
 — für Alkoxycarbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 10 Kohlenstoffatomen steht,  
 A, B und D gleich oder verschieden sind und jeweils  
 — für eine direkte Bindung oder  
 — für einen Rest der Formel



stehen, worin

m — die Zahl 1 oder 2 bedeutet, oder  
 — für eine Gruppe der Formel



stehen, worin

p — die Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

$R^3$  — Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

$R^4$  und  $R^5$  gleich oder verschieden sind und

— einen 3- bis 8gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel bedeuten,

— Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder jeweils

— Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Alkylthio mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Mercapto, Guanidyl oder durch eine Gruppe der Formel  $-NR^6R^7$  oder  $R^8-OC-$  substituiert sind, worin

$R^6$  und  $R^7$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten, und

$R^8$  — Hydroxy, Benzyloxy, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder die oben aufgeführte Gruppe  $-NR^6R^7$  bedeutet,

oder Alkyl, das gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Halogen, Nitro, Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder durch die Gruppe  $-NR^6R^7$  substituiert ist, worin

$R^6$  und  $R^7$  die oben angegebene Bedeutung haben

oder Alkyl, das gegebenenfalls durch einen 5- oder 6gliedrigen stickstoffhaltigen Heterocyclus oder Indolyl substituiert ist, worin die entsprechenden  $-NH$ -Funktionen gegebenenfalls durch Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Aminoschutzgruppe geschützt sind,

L und M gleich oder verschieden sind und

— für eine direkte Bindung oder

— für eine Gruppe der Formel



stehen, worin

$p'$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung von  $p$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  haben und mit diesen gleich oder verschieden sind, und

$R^9$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

in ihrer D- oder L-Form, oder als D,L-Isomerengemisch,

$R^1$  und  $R^2$  gleich oder verschieden sind und

— für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

Y — für Wasserstoff oder

— für eine Gruppe der Formel  $-\text{CO}-\text{R}^{10}$  steht, worin

$\text{R}^{10}$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Pyridyl oder Phenyl substituiert ist, oder

— geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder

— für den Rest  $\text{R}^{10}$  steht, worin

$\text{R}^{10}$  die oben angegebene Bedeutung hat, mit der Maßgabe, daß entweder

a) mindestens einer der Aminosäurereste A, B, D, L oder M für eine Gruppe der Formel



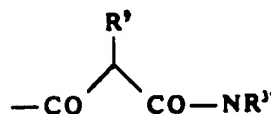
steht, in welchen

$\text{R}^3$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^5$ ,  $p$  und  $p'$  die oben angegebene Bedeutung haben, und mindestens einer der

Substituenten  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^4$  oder  $\text{R}^5$  für Cyclopentyl, steht, oder

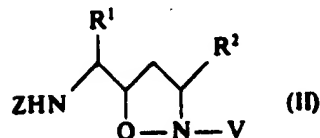
$\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$  oder  $\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$  jeweils für Methyl stehen, oder

b) L oder M für die Gruppe der Formel



stehen muß, in welcher

$\text{R}^9$  und  $\text{R}^3$  die oben angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher

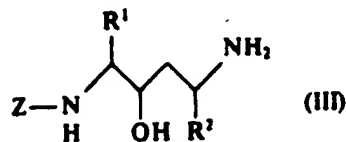
$\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  die oben angegebene Bedeutung haben,

Z — die oben angegebene Bedeutung von X hat, aber nicht für Wasserstoff steht, oder

— für eine der oben aufgeführten Aminoschutzgruppen steht, und

V — für einen hydrogenolytisch abspaltbaren Rest, wie beispielsweise Benzyl steht,

zunächst durch Hydrogenolyse unter Öffnung des Isoxazolidinrings zu den Aminoalkoholen der allgemeinen Formel (III)



in welcher

Z,  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  die oben angegebene Bedeutung haben,

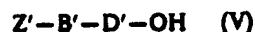
reduziert, gegebenenfalls anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) und (IVa)



in welcher

Y die oben angegebene Bedeutung hat und

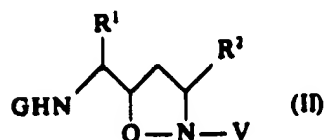
L' und M' die oben angegebene Bedeutung von L und M haben, aber nicht gleichzeitig für eine direkte Bindung stehen,  
gegebenenfalls in Anwesenheit eines wasserentziehenden Hilfsstoffes und/oder einer Base kondensiert,  
anschließend nach Abspaltung der Schutzgruppe Z nach bekannter Methode mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



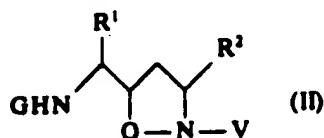
in welcher  
B' und D' die oben angegebene Bedeutung von B und D haben, aber nicht gleichzeitig für eine direkte Bindung stehen, und  
Z' die oben angegebene Bedeutung von Z hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,  
umsetzt und in einem letzten Schritt nach Abspaltung der Schutzgruppe Z' mit Verbindungen der Formel (VI)



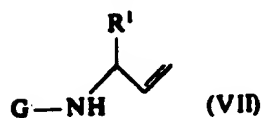
in welcher  
X die oben angegebene Bedeutung hat und  
A' die oben angegebene Bedeutung von A hat, aber nicht für eine direkte Bindung steht,  
gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base und inerten organischen Lösungsmitteln umsetzt.  
6. Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



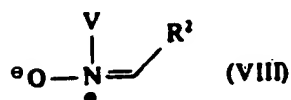
in welcher  
R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist,  
G für eine Aminoschutzgruppe steht und  
V für einen hydrogenolytisch abspaltbaren Rest wie z. B. Benzyl steht.  
7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher  
R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,  
G — für eine der oben aufgeführten Aminoschutzgruppen steht, und  
V — für einen hydrogenolytisch abspaltbaren Rest, wie beispielsweise Benzyl steht,  
dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



in welcher  
G die oben angegebene Bedeutung hat,  
in einer Cycloadditionsreaktion mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)



in welcher  
V und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,  
gegebenenfalls in Gegenwart von inerten organischen Lösungsmitteln umsetzt.  
8. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1.

9. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 gegebenenfalls unter Verwendung üblicher Hilfs- und Trägerstoffe in eine geeignete Applikationsform überführt.

10. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln mit renininhibitorischer Wirkung.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65